

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

COMETRIQ 20 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (S)-malat v količini, ki ustreza 20 mg kabozantiniba. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trde kapsule so sive s črnim napisom "XL184 20mg" na telesu kapsule. Kapsula vsebuje belkast do bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo COMETRIQ je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, neizrezljivim, lokalno napredovalim ali metastatskim medularnim karcinomom ščitnice.

Za bolnike, pri katerih status mutacije prerazporeditve med transfekcijo (RET, *Rearranged during Transfection*) ni znan ali je negativen, je treba pred odločitvijo za zdravljenje posameznika upoštevati možnost manjše koristi (za pomembne informacije glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom COMETRIQ mora uvesti zdravnik z izkušnjami v uporabi zdravil za zdravljenje raka.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila COMETRIQ je 140 mg enkrat na dan, ki se jemlje kot ena 80 mg oranžna kapsula in tri 20 mg sive kapsule. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolnik nima več kliničnih koristi od terapije ali do pojava nesprejemljive toksičnosti.

Pričakujte, da je treba pri večini bolnikov, zdravljenih z zdravilom COMETRIQ, zaradi toksičnosti odmerek prilagoditi enkrat ali večkrat (zmanjšanje in/ali prekinitve). Bolnike je treba zato prvih osem tednov zdravljenja skrbno opazovati (glejte poglavje 4.4).

Pri obravnavanju suma na neželene reakcije na zdravilo bo morda treba zdravljenje z zdravilom COMETRIQ začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek. Če je treba odmerek zmanjšati, se priporoča zmanjšanje na 100 mg na dan in jemanje ene 80 mg oranžne kapsule in ene 20 mg sive kapsule, nato pa 60 mg na dan, v obliki treh 20 mg sivih kapsul.

Prekinitve odmerka se priporoča pri obravnavi toksičnosti 3. ali višje stopnje po CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) ali nevzdržnih toksičnosti 2. stopnje.

Zmanjšanje odmerka se priporoča za dogodke, ki bi lahko, če bi trajali dlje časa, postali resni ali nevzdržni.

Ker se lahko večina dogodkov pojavi zgodaj v teku zdravljenja, mora zdravnik bolnika v prvih osmih tednih zdravljenja skrbno oceniti, da presodi, ali je treba odmerek prilagoditi. Dogodki, ki se običajno pojavijo zgodaj, vključujejo hipokalcemijo, hipokaliemijo, trombocitopenijo, hipertenzijo, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (PPES, *palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*) in gastrointestinalni (GI) dogodki (bolečine v trebuhu ali ustih, vnetje sluznice, zaprtje, driska, bruhanje).

Pojav nekaterih resnih neželenih reakcij (kot je gastrointestinalna fistula) je lahko odvisen od kumulativnega odmerka in se lahko izrazi v kasnejši dobi zdravljenja.

Če bolnik odmerek izpusti, naj pozabljenega odmerka ne vzame, če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur.

#### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A4, je potrebna previdnost, kronični uporabi z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A4, pa se je treba izogniti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Razmisliti je treba o sočasni uporabi alternativnih zdravil, ki CYP3A4 ne inducirajo in ne zavirajo ali pa inducirajo in zavirajo le neznatno.

#### Starejši bolniki

Ni posebnih priporočil za prilagoditev odmerka pri uporabi kabozantiniba za starejše bolnike ( $\geq 65$  let). Vendar pa so pri osebah, starih 75 let in več, opazili težnjo k večji pogostnosti resnih neželenih učinkov.

#### Rasa

Pri nebelcih je le malo izkušenj s kabozantinibom.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro je treba kabozantinib uporabljati previdno. Uporaba kabozantiniba se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je priporočeni odmerek kabozantiniba 60 mg enkrat na dan. Spremljati je treba neželene učinke in odmerek po potrebi prilagajati ali dajanje prekiniti (glejte poglavje 4.2). Uporaba kabozantiniba se ne priporoča pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

#### Bolniki s srčno okvaro

Podatki pri bolnikih s srčno okvaro je malo. Posebnih priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila kabozantiniba pri otrocih, starih  $< 18$  let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Kapsule je treba pogoltniti cele brez odpiranja. Bolnikom je treba naročiti, naj vsaj 2 uri pred uporabo zdravila COMETRIQ in 1 uro po tem ničesar ne jedo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V osrednjem kliničnem preskušanju so odmerki zmanjšali pri 79 % bolnikov, njegovo dajanje pa so prekinili pri 72 % bolnikov, zdravljenih s kabozantinibom. Pri 41 % bolnikov je bilo treba odmerki zmanjšati dvakrat. Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka je bil 43 dni, do prve prekinitve odmerjanja pa 33 dni. Zato se v prvih osmih tednih zdravljenja priporoča skrbno opazovanje bolnikov (glejte poglavje 4.2).

##### Perforacije, fistule in intraabdominalni abscesi

Pri uporabi kabozantiniba so opazili resne gastrointestinalne perforacije in fistule, ki so včasih bile smrtno, ter intraabdominalne abscese. Bolnike, ki so jih pred kratkim obsevali, imajo vnetno bolezen črevesja (npr. Crohnovo bolezen, ulcerozni kolitis, peritonitis ali divertikulitis), ki imajo tumorsko infiltracijo sapnika, sapnic ali požiralnika, ki so imeli pred gastrointestinalnim posegom zaplete (zlasti v povezavi s poznim ali nepopolnim celjenjem), ali ki imajo zaplete zaradi predhodnega obsevanja prsne votline (vključno z mediastinumom), je treba pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom skrbno oceniti, nato pa natančno spremljati glede pojava simptomov perforacij in fistul. V primeru pojava mukozitisa po uvedbi terapije je treba ustrezno izključiti ne-gastrointestinalne fistule. Uporabo kabozantiniba je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavi gastrointestinalna perforacija ali gastrointestinalna oz. ne-gastrointestinalna fistula, prekiniti.

##### Trombembolični dogodki

Pri uporabi kabozantiniba so opazili dogodke venske trombembolije in dogodke arterijske trombembolije. Kabozantinib je treba pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje ali imajo te dogodke v anamnezi, uporabljati previdno. Z uporabo kabozantiniba je treba prenehati pri bolnikih, pri katerih se razvije akutni miokardni infarkt ali drugi klinično pomembni zapleti arterijske trombembolije.

##### Krvavitve

Pri uporabi kabozantiniba so opazili krvavitve. Bolnike, ki imajo znake vpletenosti požiralnika ali sapnic v tumor ali hemoptizo v anamnezi, je treba pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom skrbno oceniti. Kabozantiniba se ne sme dajati bolnikom s hudo krvavitvijo ali nedavno hemoptizo.

##### Zapleti z ranami

Pri uporabi kabozantiniba so opazili zaplete z ranami. Zdravljenje s kabozantinibom je treba ustaviti vsaj 28 dni pred načrtovanim operativnim posegom, če je mogoče. Odločitev o nadaljevanju zdravljenja s kabozantinibom po kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji ustreznega celjenja rane. Kabozantinib je treba ukiniti pri bolnikih z zapleti s celjenjem rane, zaradi katerih je potrebna zdravniška pomoč.

##### Hipertenzija

Pri uporabi kabozantiniba so opazili hipertenzijo. Vse bolnike je treba spremljati glede pojava hipertenzije in jih po potrebi zdraviti s standardnimi antihipertenzivi. V primeru trdovratne hipertenzije kljub uporabi antihipertenzivov je treba odmerki kabozantiniba zmanjšati. Z uporabo kabozantiniba je treba prenehati, če je hipertenzija resna ali trdovratna kljub zdravljenju z antihipertenzivi in zmanjšanjem odmerka kabozantiniba. V primeru hipertenzijske krize je treba zdravljenje s kabozantinibom prekiniti.

##### Osteonekroza

Pri uporabi kabozantiniba so opazili dogodke osteonekroze čeljusti. Pred uvedbo kabozantiniba je treba opraviti pregled ustne votline, ki ga je treba v času zdravljenja s kabozantinibom periodično ponavljati. Bolnikom je treba svetovati glede vzdrževanja higiene ustne votline. Zdravljenje s kabozantinibom je treba ustaviti vsaj 28 dni pred načrtovanim invazivnim zobozdravstvenim posegom, če je mogoče. Pri bolnikih, ki prejemajo učinkovine, povezane z osteonekrozo čeljusti, kot so difosfonati, je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi osteonekroza čeljusti, je treba z uporabo kabozantiniba prekiniti.

#### Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije

Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPES, *Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*). Pri resni PPES je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kabozantinibom. Nadaljevanje zdravljenja s kabozantinibom naj se začne z nižjim odmerkom, ko se PPES umiri do 1. stopnje.

#### Proteinurija

Pri uporabi kabozantiniba so opazili proteinurijo. V času zdravljenja s kabozantinibom je treba redno spremljati beljakovine v urinu. Pri bolnikih, pri katerih se razvije nefrotični sindrom, je treba z uporabo kabozantiniba prenehati.

#### Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije

Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*), znan tudi kot sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*). Pri bolnikih z RPLS je treba z zdravljenjem s kabozantinibom prenehati.

#### Podaljšanje intervala QT

Pri uporabi kabozantiniba pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v anamnezi, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali pri bolnikih z relevantno obstoječo boleznijo srca, bradikardijo ali motnjo elektrolitov, je potrebna previdnost. Pri uporabi kabozantiniba je treba razmisliti o periodičnem spremljanju EKG in elektrolitov (kalcij, kalij in magnezij v serumu) med zdravljenjem. Pri sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4, ki lahko povečajo koncentracije kabozantiniba v plazmi, je potrebna previdnost.

#### Induktorji in zaviralci CYP3A4

Kabozantinib je substrat CYP3A4. Sočasna uporaba kabozantiniba z močnim zaviralcem CYP3A4, ketokonazolom, je povzročila povečanje izpostavljenosti kabozantinibu v plazmi. Pri uporabi kabozantiniba z učinkovinami, ki so močni zaviralci CYP3A4, je potrebna previdnost. Sočasna uporaba kabozantiniba z močnim induktorjem CYP3A4, rifampicinom, je povzročila zmanjšanje izpostavljenosti kabozantinibu v plazmi. Zato se je treba kronični sočasni uporabi kabozantiniba in učinkovin, ki so močni induktorji CYP3A4, izogniti (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

#### Substrati P-glikoproteina

Kabozantinib je bil zaviralec ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ne pa tudi substrat prenašalskih aktivnosti P-glikoproteina (P-gp) v sistemu dvosmernega testa z uporabo celic MDCK-MDR1. Zato kabozantinib morda lahko poveča koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp v plazmi. Osebe, ki jemljejo kabozantinib, je treba opozoriti na uporabo substratov P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatran eteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana).

#### Zaviralci MRP2

Dajanje zaviralcev MRP2 lahko povzroči povečanje koncentracij kabozantiniba v plazmi. Zato je potrebna pri sočasni uporabi zaviralcev MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, emtricitabina) previdnost.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Učinek drugih zdravil na kabozantinib

##### Zaviralci in induktorji CYP3A4

Dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola (400 mg na dan 27 dni) zdravim prostovoljcem je povzročila zmanjšan očistek kabozantiniba (za 29 %) in povečano izpostavljenost kabozantinibu v plazmi po enem odmerku (AUC) za 38 %. Zato je pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavirja, itrakonazola, eritromicina, klaritromicina, soka grenivke) s kabozantinibom potrebna previdnost.

Dajanje močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (600 mg na dan 31 dni) zdravim prostovoljcem je povzročila povečan očistek kabozantiniba (za 4,3-krat) in zmanjšano izpostavljenost kabozantinibu v plazmi po enem odmerku (AUC) za 77 %. Kronični sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ali pripravkov zeliščnega izvora iz šentjanževke [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibom se je treba zato izogniti.

#### *Zdravila, ki spreminjajo vrednost pH v želodcu*

Sočasno dajanje zaviralca protonske črpalke esomeprazola (40 mg na dan za 6 dni), z enkratnim odmerkom 100 mg kabozantiniba, zdravim prostovoljcem ni povzročila klinično značilnih učinkov na izpostavljenost kabozantinibu v plazmi (AUC). Pri sočasni uporabi zdravil, ki spreminjajo vrednost pH v želodcu (tj. zaviralci protonske črpalke, antagonist receptorjev H<sub>2</sub> in antacidi) odmerka kabozantiniba ni treba prilagajati.

#### *Zaviralci MRP2*

Podatki *in vitro* kažejo, da je kabozantinib substrat MRP2. Zato lahko dajanje zaviralcev MRP2 povzroči povečanje koncentracije kabozantiniba v plazmi.

#### *Snovi, ki sekvestirajo žolčne soli*

Snovi, ki sekvestirajo žolčne soli, kot sta holestiramin in holestagel, lahko medsebojno vplivajo s kabozantinibom in vplivajo na absorpcijo (ali reabsorpcijo), kar lahko zmanjša izpostavljenost (glejte poglavje 5.2). Klinični pomen te možne interakcije ni znan.

#### Učinek kabozantiniba na druga zdravila

Učinka kabozantiniba na farmakokinetiko kontraceptivnih steroidov niso preučili. Ker ni mogoče zagotoviti nespremenjenega učinka kontraceptiva, se priporoča dodatna kontracepcijska metoda, kot je pregradna metoda.

Zaradi visoke stopnje vezave kabozantiniba na plazemske beljakovine (glejte poglavje 5.2), lahko pride do interakcije izpodrivanja plazemskih beljakovin z varfarinom. Pri takšni kombinaciji, je treba spremljati vrednosti INR.

#### *Substrati P-glikoproteina*

Kabozantinib je bil zaviralec (IC<sub>50</sub> = 7,0 μM), ne pa tudi substrat prenašalskih aktivnosti P-glikoproteina (P-gp) v sistemu dvosmernega testa z uporabo celic MDCK-MDR1. Zato kabozantinib morda lahko poveča koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp v plazmi. Osebe, ki jemljejo kabozantinib, je treba opozoriti na uporabo substratov P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatran eteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da v času zdravljenja s kabozantinibom ne smejo zanositi. Zanositev morajo preprečiti tudi ženske partnerice moških bolnikov, ki uporabljajo kabozantinib. Med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po končanju terapije morajo tako bolniki in bolnice kot tudi njihovi partnerji uporabljati zanesljiv način kontracepcije. Ker se morda peroralni kontraceptivi ne obravnavajo kot „zanesljiv način kontracepcije“, jih je treba uporabiti skupaj s še eno metodo, na primer pregradno metodo (glejte poglavje 4.5).

### Nosečnost

Študij pri nosečnicah, ki bi uporabljale kabozantinib, niso izvedli. Študije na živalih so pokazale učinke na zarodek/plod in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Kabozantiniba ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravljenje s kabozantinibom ni nujno potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

### Dojenje

Ni znano, ali se kabozantinib in/ali njegovi presnovki izločajo v človeško mleko. Ker lahko kabozantinib škoduje dojenčku, matere med zdravljenjem s kabozantinibom in še 4 mesece po končanju terapije ne smejo dojiti.

### Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh ni. Na podlagi predkliničnih izsledkov o varnosti lahko zdravljenje s kabozantinibom predstavlja tveganje za plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Tako ženskam kot moškim je treba svetovati, da se posvetujejo in pred zdravljenjem razmislijo o ukrepih za ohranitev plodnosti.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Kabozantinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Z uporabo kabozantiniba so povezani neželeni učinki, kot sta utrujenost in šibkost. Zato je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosti resni neželeni učinki, povezani s kabozantinibom, so pljučnica, vnetje sluznice, hipokalcemija, disfagija, dehidracija, pljučna embolija in hipertenzija. Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (pojavi se pri vsaj 20 % bolnikov) vključujejo drisko, PPES, zmanjšanje telesne mase, zmanjšanje apetita, navzeo, utrujenost, disgevizijo, spremembe v barvi las, hipertenzijo, stomatitis, konstipacijo, bruhanje, vnetje sluznice, astenijo in disfonijo.

Najpogostejše laboratorijske nenormalnosti so bile zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze (AST), zvišanje ravni alanin-aminotransferaze (ALT), zvišanje ravni alkalne fosfataze (ALP), limfopenija, hipokalcemija, nevtropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipomagneziemija in hipokaliemija.

### Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželeni učinki v preglednici 1 so razvrščeni po dogovoru MedDRA po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti temeljijo na vseh stopnjah in so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri kabozantinibu**

| <b>Organski sistem po MedDRA</b>  | <b>Zelo pogosti (<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Pogosti (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>   | <b>Občasni (<math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Neznana</b> |
|-----------------------------------|--|--|---|----------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni |  | absces (vključno z visceralnim, kožnim, zobnim), pljučnica, folikulitis, glivična okužba (vključno s kožno, oralno, genitalno) | aspergilom  |                |
| Bolezni endokrinega sistema       |  | hipotiroidizem   |   |                |

| <b>Organski sistem po MedDRA</b>                        | <b>Zelo pogosti (≥1/10)</b>  | <b>Pogosti (≥1/100 do &lt;1/10)</b>   | <b>Občasni (≥1/1.000 do &lt;1/100)</b>   | <b>Neznana</b>    |
|---|--|---|--|-------------------|
| Presnovne in prehranske motnje                          | zmanjšan apetit, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipokaliemija, hipomagneziemija      | dehidracija, hipoalbuminemija   |  |                   |
| Psihiatrične motnje                                     |  | anksioznost, depresija, stanje zmedenosti   | nenormalne sanje, delirij  |                   |
| Bolezni živčevja  | disgevizija, glavobol, omotica   | možganska kap, periferna nevropatija, parestezija, agevizija, tremor  | ataksija, motnje pozornosti, jetrna encefalopatija, izguba zavesti, motnje govora, sindrom posterioorne reverzibilne levkoencefalopatije |                   |
| Očesne bolezni  |  | zamegljen vid   | katarakta, konjunktivitis  |                   |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta           |  | bolečine v ušesih, tinitus  | hipoakuzija  |                   |
| Srčne bolezni   |  | atrijska fibrilacija  | angina pectoris, supraventrikularna tahikardija  | miokardni infarkt |
| Žilne bolezni   | hipertenzija   | hipotenzija, venska tromboza, bledica, periferni hlad   | arterijska tromboza  |                   |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | disfonija, orofaringealne bolečine   | ne-gastrointestinalna fistula (vključno s trahealno, pnevmomediastinumom, traheo-ezofagealno), pljučna embolija, krvavitev v dihalih (vključno s pljuči, sapnicami, sapnikom), aspiracijska pljučnica | atelektazija, faringealni edem, pnevmonitis  |                   |
| Bolezni prebavil  | driska, navzea, stomatitis, konstipacija, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, disfagija, glosodinija | gastrointestinalna perforacija, gastrointestinalna krvavitev, pankreatitis, hemoroidi, analna fisura, analno vnetje, heilitis   | gastrointestinalna fistula, ezofagitis   |                   |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |  | holelitiaza   |  |                   |



| Organski sistem po MedDRA                             | Zelo pogosti (≥1/10)  | Pogosti (≥1/100 do <1/10)   | Občasni (≥1/1.000 do <1/100)   | Neznana |
|---|---|---|--|---------|
| Bolezni kože in podkožja                              | sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, spremenjena barva las, izpuščaj, suha koža, alopecija, eritem  | hiperkeratoza, akne, mehurji, nenormalna rast las, luščenje kože, hipopigmentacija kože | kožne razjede, telangiektazija   |         |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | artralgija, mišični spazmi  | mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, osteonekroza čeljusti                          | rabdomioliza   |         |
| Bolezni sečil   |   | proteinurija, dizurija, hematurija  | akutna ledvična odpoved  |         |
| Motnje reprodukcije in dojk                           |   |   | amenoreja, vaginalna krvavitev   |         |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | utrujenost, vnetje sluznice, astenija   | slabše celjenje ran, mrzlica, obrazni edem  | cista, bolečine obraza, lokaliziran edem   |         |
| Preiskave   | zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti ALT, AST in ALP v serumu, zvišanje vrednosti LDH v krvi, zvišanje vrednosti TSH v krvi, limfopenija, nevtropenija, trombocitopenija | zvišanje vrednosti kreatinin- fosfokinaze v krvi  | skrajšani aktivirani delni tromboplastinski čas, zvišanje števila eozinofilcev, zvišanje števila trombocitov |         |

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Pri 57 % bolnikov, ki so uporabljali kabozantinib, so po prvem odmerku opazili vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona (TSH) nad normalnimi v primerjavi z 19 % bolniki, ki so dobivali placebo (neodvisno od vrednosti ob izhodišču). Dvaindevetdeset odstotkov bolnikov v kraku s kabozantinibom je imelo predhodno tiroidektomijo in 89 % jih je pred prvim odmerkom jemalo ščitnične hormone.

V kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih z rakom so opazili zvišanje glede na izhodišče popravljenega intervala QT z metodo po Fridericiju (QTcF) 10 -15 ms na 29. dan (vendar ne na 1. dan) po uvedbi zdravljenja s kabozantinibom (odmerek 140 mg enkrat na dan). Ta učinek ni bil povezan s spremembo morfolologije oblike zobcev srca ali novimi ritmi. Osebe, ki niso bile zdravljene s kabozantinibom, so imele QTcF > 500 ms.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v prilogi V.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za prevelik odmerek kabozantiniba ni, možnih simptomov prevelikega odmerjanja pa niso določili.

V primeru suma na prevelik odmerek je treba zdravljenje s kabozantinibom ustaviti in uvesti podporno zdravljenje. Presnovne klinične laboratorijske parametre je treba spremljati vsaj tedensko ali kot je klinično ustrezno, da se ocenijo možne spremembe v trendih. Neželene učinke, povezane s prevelikim odmerjanjem, je treba zdraviti simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinske kinaze, oznaka ATC: L01XE26

#### Mehanizem delovanja

Kabozantinib je majhna molekula, ki zavira več receptorskih tirozin-kinaz (RTK), ki so vpletene v rast tumorja in angiogenezo, patološko preoblikovanje kosti in metastatsko napredovanje raka. Ocenili so zaviralno aktivnost kabozantinib pri različnih kinazah in ugotovili, da zavira receptorje MET (*receptorski protein* za hepatocitni *rastni faktor*) in VEGF (humani vaskularni endotelijski rastni faktor). Poleg tega kabozantinib zavira druge tirozin-kinaze, vključno z RET, receptorjem GAS6 (AXL), receptorjem faktorja matičnih celic (KIT) in Fms-ju podobno tirozin-kinazo-3 (FLT3).

#### Farmakodinamični učinki

Kabozantinib kaže od odmerka odvisno zaviranje rasti tumorja, regresijo tumorja in/ali zaviranje metastaz v številnih predkliničnih tumorskih modelih.

Učinkovitost s kabozantinibom so opazili pri bolnikih z medularnim rakom ščitnice z nemutiranim ali mutiranim RET.

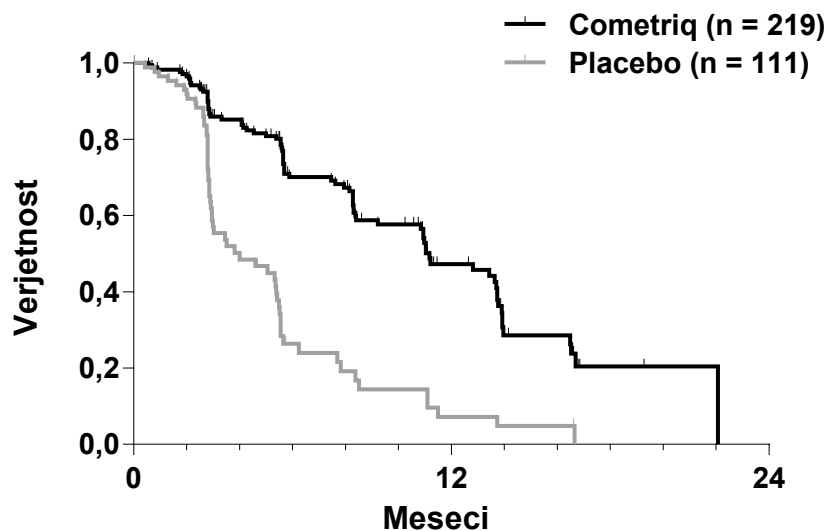
#### Klinični podatki pri medularnem raku ščitnice

Pri bolnikih z neizrezljivim, lokalno napredovalim ali metastatskim medularnim karcinomom ščitnice in z radiografsko dokumentiranim napredovanjem bolezni v roku 14 mesecev pred vstopom v študijo so opravili multicentrično, randomizirano, dvojno slepo študijo, v kateri so primerjali kabozantinib (N = 219) s placebom (N = 111). Primarna opazovana točka je bila primerjava preživetja brez napredovanja bolezni (PFS, *progression-free survival*) pri bolnikih, ki so dobivali kabozantinib, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Sekundarni opazovani točki sta bili primerjava celokupne stopnje odziva (ORR, *overall response rate*) in celokupnega preživetja (OS, *overall survival*). Pri oceni PFS in ORR so opravili centralizirane, neodvisne, slepe preglede slikovnih podatkov. Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Rezultat analize PFS na podlagi ocene centralnega pregleda RECIST je pokazal statistično značilno razliko v trajanju PFS s kabozantinibom v primerjavi s placebom: mediana trajanja je bila 11,2 meseca za osebe v kraku s kabozantinibom v primerjavi s 4,0 meseci za osebe v kraku s placebom (stratificirano razmerje tveganj [HR, *hazard ratio*] = 0,28; 95-% IZ: 0,19; 0,40;  $p < 0,0001$ ; slika 1). Rezultati PFS so bili konsistentni za vsa izhodišča in ocenjene demografske podskupine, vključno s predhodnim zdravljenjem z zaviralci tirozin-kinaze (ki je lahko zajemalo učinkovine, ki so ciljale na poti, povezane z anti-angiogenezo), statusom mutacije RET (vključno z osebami, za katere je bilo dokumentirano, da nimajo mutacij RET), predhodnim statusom zdravljenja raka ali obsevanja ali obstojem kostnih metastaz.

ORR je bil 27,9 % za osebe v skupini s kabozantinibom in 0 % za osebe v skupini s placebom ( $p < 0,0001$ ; preglednica 2). Mediana trajanja objektivnega odgovora je bila 14,6 mesecev (95-% IZ: 11,1; 17,5) za osebe v kraku s kabozantinibom.

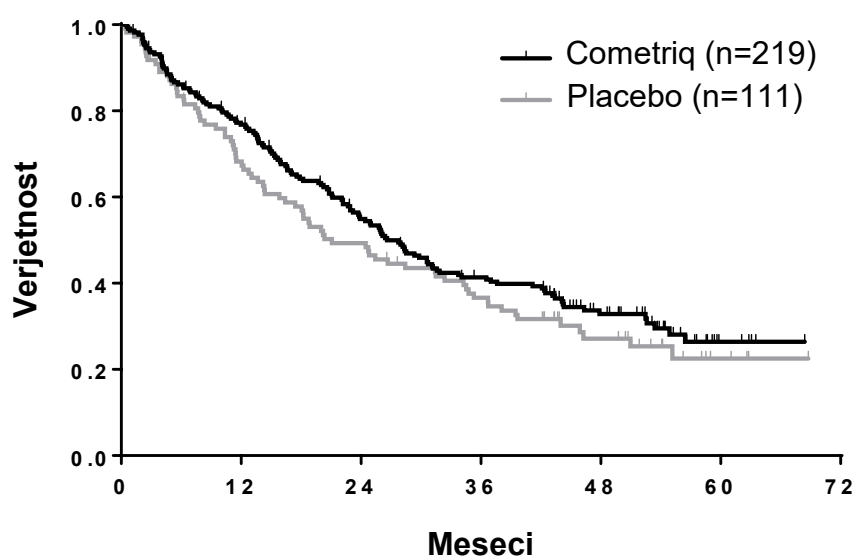
Slika 1: Krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po lestvici Kaplan-Meier



| Število oseb, pri katerih obstaja tveganje |     |     |    |    |    |    |    |    |
|--|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Meseci                                     | 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  |

Končna analiza OS je bila izvedena po 218 dogodkih (smrtih) in kaže trend za povečanje medianega preživetja za 5,5 meseca v kraku s kabozantinibom: mediana (meseci) 26,6 kabozantinib v primerjavi z 21,1 za placebo (HR = 0,85 [95-% IZ: 0,64; 1,12], p = 0,2409).

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja



## Preglednica 2: Povzetek ključnih izsledkov o učinkovitosti

|  | Kabozantinib                        | Placebo                    |
|--|-------------------------------------|----------------------------|
| Mediano preživetje brez napredovanja bolezni   | 11,2 meseca                         | 4,0 meseci                 |
|  | HR: 0,28 (0,19; 0,40)<br>p < 0,0001 |                            |
| Mediano celokupno preživetje                   | 26,6 mesecev                        | 21,1 meseci                |
|  | HR: 0,85 (0,64; 1,12)<br>p = 0,2409 |                            |
| Splošna stopnja odziva <sup>a</sup> (95-% IZ)  | 27,9 %<br>(21,9 %; 34,5 %)          | 0 %                        |
|  | p < 0,0001                          |                            |
| Trajanje odziva; mediana (95-% IZ)             | 14,6 mesecev<br>(11,1; 17,5)        | n/v                        |
| Stopnja nadzora bolezni <sup>b</sup> (95-% IZ) | 55,3 %<br>(48,3 %; 62,2 %)          | 13,5 %<br>(7,6 %; 21,6 %)  |
| Odziv na kalcitonin <sup>a</sup>               | 47 %<br>(49/104) <sup>c</sup>       | 3 %<br>(1/40) <sup>c</sup> |
| Odziv CEA <sup>a</sup>                         | 33 %<br>(47/143) <sup>c</sup>       | 2 %<br>(1/55) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Odziv = CR + PR

<sup>b</sup> Stopnja nadzora bolezni = SD+ ORR

<sup>c</sup> Vključuje bolnike, pri katerih je bilo mogoče oceniti odziv

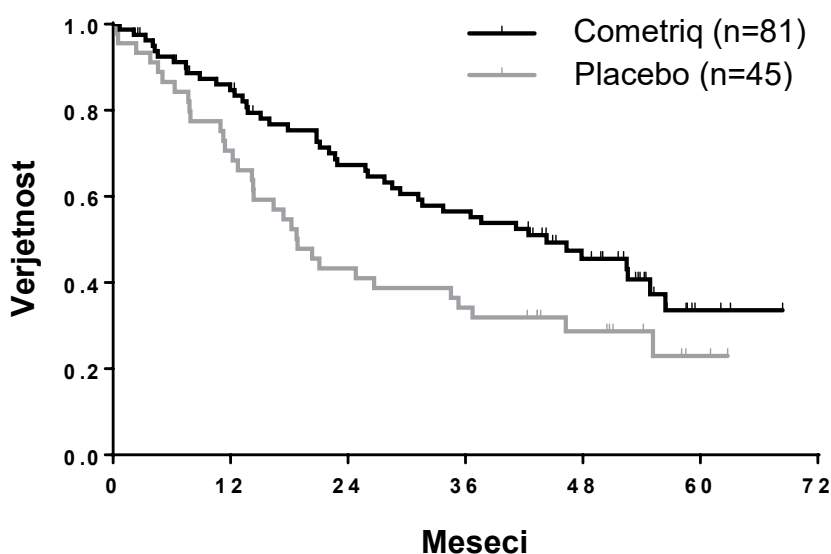
### Status mutacije RET

Med 215 osebami, pri katerih so podatki zadoščali za določitev statusa mutacije, jih je bilo 78,6 % (n = 169) razvrščenih kot pozitivnih za mutacijo *RET* (126 med njimi je bilo pozitivnih za mutacijo M918T) in 21,4 % (n = 46) je bilo razvrščenih kot negativnih za mutacijo *RET*. Za dodatnih 115 oseb statusa mutacije *RET* ni bilo mogoče določiti ali ni bil jasen. Vse tri podskupine so pokazale povečanje PFS v kraku s kabozantinibom v primerjavi s krakom s placebom (HR 0,23 za podskupino s pozitivno mutacijo *RET*, 0,53 za podskupino z negativno mutacijo *RET* in 0,30 *RET* za podskupino s neznano mutacijo *RET*). Objektivne stopnje odzivov, izmerjene v teh podskupinah, so bile na splošno konsistentne z rezultati PFS, pri čemer so bile stopnje odziva v podskupini s pozitivno mutacijo *RET* 32 %, v podskupini z negativno mutacijo *RET* 22 % in v podskupini z neznano mutacijo *RET* 25 %.

Nadaljnje genetske analize so pokazale, da je imel majhen delež bolnikov somatske mutacije tumorja v *HRAS*, *KRAS* ali *NRAS*. Pri teh bolnikih (n = 16) se je pokazalo značilno podaljšanje PFS (HR 0,15) in objektivne stopnje odziva za 31 %. Bolniki, negativni za mutacijo *RET*, in brez znakov mutacije RAS (n = 33) so pokazali zmanjšano korist PFS pri uporabi kabozantiniba (HR 0,87) in z 18 % nižjo stopnjo odziva v primerjavi z drugimi mutacijskimi podskupinami.

Značilno izboljšanje OS so opazili za podskupino *RET* M918T pri bolnikih s pozitivnimi mutacijami (n = 81/219 krak s kabozantinibom): 44,3 meseca v kraku s kabozantinibom oz. 18,9 meseca v kraku s placebom ((HR = 0,60; p = 0,0255). Izboljšanja OS za podskupino negativno za *RET* M918T in neznano podskupino ni bilo.

Slika 3: Kaplan-Meierjeva analiza OS pri osebah z mutacijo *RET* M918T



#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s kabozantinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje malignih trdih tumorjev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralni uporabi kabozantiniba so najvišje koncentracije kabozantiniba v plazmi dosežene 2 do 5 ur po odmerku. Profili plazemske koncentracije glede na čas kažejo drugi vrh absorpcije približno 24 ur po dajanju, kar kaže, da je lahko kabozantinib predmet enterohepatične recirkulacije.

Ponavljajoče se dnevno odmerjanje kabozantiniba v odmerku 140 mg za 19 dni je povzročilo približno 4- do 5-kratno povprečno kopičenje kabozantiniba (na podlagi AUC) v primerjavi z uporabo enega odmerka; stanje dinamičnega ravnovesja se doseže na približno 15. dan.

Obrok z visoko vsebnostjo maščob je pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili en peroralni odmerek 140 mg kabozantiniba zmerno zvišal vrednosti  $C_{max}$  in AUC (41 % oz. 57 %) v primerjavi s stanjem na tešče. Ni informacij o natančnem učinku hrane, če se jo zaužije 1 uro po dajanju kabozantiniba.

### Porazdelitev

Kabozantinib se *in vitro* v človeški plazmi močno veže na beljakovine ( $\geq 99,7\%$ ). Na podlagi farmakokinetičnega modela populacije je volumen porazdelitve (V/F) približno 349 l (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Vezava na beljakovine ni bila spremenjena pri osebah z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter.

### Biotransformacija

Kabozantinib se *in vivo* presnavlja. V plazmi so bili prisotni štiri presnovki z izpostavljenostmi (AUC), večjimi kot 10 % izhodiščne spojine: XL184-N-oksidi, produkt cepitve XL184 amida, XL184 monohidroksi sulfat in produkt cepitve 6-desmetil amida sulfat. Dva nekonjugirana presnovka (XL184-N-oksidi in produkt cepitve XL184 amida), ki imata zaviralno učinkovitost na kinazo, ki je

manjša od < 1 % ciljne učinkovitosti izhodiščnega kabozantiniba, vsak predstavljata < 10 % skupne z zdravilom povezane izpostavljenosti v plazmi.

Kabozantinib je *in vitro* substrat presnove CYP3A4, kot nevtralizirajoče protitelo za nastanek presnovka XL184 N-oksida, ki ga zavre CYP3A4 za > 80 %, v inkubaciji mikrosomov človeških jeter, kataliziranega z NADPH; nasprotno pa nevtralizirajoča protitelesa za CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 in CYP2E1 niso vplivala na nastanek presnovka kabozantiniba. Nevtralizirajoče protitelo za CYP2C9 je pokazalo minimalni učinek na nastanek presnovka kabozantiniba (tj. zmanjšanje za < 20 %).

#### Izločanje

Končni razpolovni čas kabozantiniba v plazmi v študijah enega odmerka pri zdravih prostovoljcih je približno 120 ur. Povprečni očistek (CL/F) v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z rakom je bil v farmakokinetični analizi populacije ocenjen na 4,4 l/uro. V 48-dnevem obdobju zbiranja po enem odmerku <sup>14</sup>C-kabozantiniba pri zdravih prostovoljcih se je približno 81 % skupne uporabljene radioaktivnosti izločilo z blatom (54 %) in urinom (27 %).

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

##### Okvara ledvic

Rezultati študij pri bolnikih z okvaro ledvic kažejo, da so razmerja geometričnega povprečja LS za kabozantinib v plazmi,  $C_{max}$  in  $AUC_{0-inf}$ , za 19 % oz. 30 % višje za osebe z blago okvaro ledvic (90-% IZ za  $C_{max}$  91,60 % do 155,51 %;  $AUC_{0-inf}$  98,79 % do 171,26 %) ter 2 % oz. 6 do 7 % višje (90-% IZ za  $C_{max}$  78,64 % do 133,52 %;  $AUC_{0-inf}$  79,61 % do 140,11 %), za osebe z zmerno okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Bolnikov s hudo okvaro ledvic niso preučevali.

##### Okvara jeter

Rezultati študije pri bolnikih z okvaro jeter kažejo, da se je izpostavljenost ( $AUC_{0-inf}$ ) povečala za 81 % oz. 63 % pri osebah z blago oz. zmerno jetrno okvaro (90-% IZ za  $AUC_{0-inf}$ : 121,44 % do 270,34 % za blago in 107,37 % do 246,67 % za zmerno). Bolnikov s hudo okvaro jeter niso preučevali.

##### Rasa

Podatki, na podlagi katerih bi bilo mogoče ugotoviti razlike v farmakokinetiki na podlagi rase, niso na voljo.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji:

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in psih, ki so trajale do 6 mesecev, so bili ciljni organi za toksičnost prebavila, kostni mozeg, limfoidno tkivo, ledvice, tkivo nadledvične žleze in rodil. Raven brez opaženega neželenega učinka (NOAEL, *no observed adverse effect level*) za te izsledke je bila pod ravnmi klinične izpostavljenosti pri nameravanih terapevtskih odmerkih pri ljudeh.

Kabozantinib ni kazal mutagenega ali klastogenega potenciala v standardnem nizu genotoksičnih testov.

Rakotvorni potencial kabozantiniba se je ocenjeval pri dveh vrstah: transgenih miših rasH2 in podganah vrste Sprague-Dawley. Neoplastična odkritja 2-letne študije rakotvornosti pri podganah, povezana s kabozantinibom, so izhajala iz povečanega pojava samih benignih feokromocitomov ali v kombinaciji z malignimi feokromocitomi/zapletenimi malignimi feokromocitomi nadledvične sredice pri obeh spolih s precej veliko nižjo izpostavljenostjo, kot je predvidena pri ljudeh. Klinična pomembnost opazovanih neoplastičnih lezij pri podganah je negotova, a po vsej verjetnosti nizka.

Kabozantinib v mišjem modelu rasH2 ni bil kancerogen ob nekoliko večji izpostavljenosti, kot je nameravana terapevtska izpostavljenost pri ljudeh.

Študije plodnosti pri podganah so pokazale zmanjšano plodnost pri samcih in samicah. Nadalje so pri pasjih samcih pri ravnih izpostavljenosti, nižjih, kot so ravni klinične izpostavljenosti pri človeki pri nameravanemu terapevtskemu odmerku, opazili hipospermatogenezo.

Študije razvoja zarodka-plodu so opravili pri podganah in kuncih. Pri podganah je kabozantinib povzročil izgubo po vsaditvi, edeme ploda, razcepljeno nebo/zajčjo ustnico, dermalno aplazijo in upognjen ali nerazvit rep. Pri kuncih je kabozantinib povzročil spremembe mehkega tkiva pri plodu (zmanjšano velikost vranice, majhen ali manjkajoč vmesni pljučni lobus) in večjo incidenco skupnih malformacij pri plodu. NOAEL za toksičnost embria-zarodka in izsledki o teratogenosti so bili pod ravnimi klinične izpostavljenosti pri ljudeh pri nameravanih terapevtskih odmerkih.

Pri mladih podganah (primerljivo z > 2-letno pediatrično populacijo), ki so dobivale kabozantinib, so se pokazali zvišani parametri belih krvnih celic, znižana hematopoeza, pubertetni/nezrel ženski reprodukcijski sistem (brez zakasnitve odpiranja nožnice), nenormalnosti zobovja, zmanjšana mineralna vsebnost in gostota kosti, pigmentacija jeter in hiperplazija žolčevoda. Kaže, da so izsledki v maternici/jajčnikih in zmanjšana hematopoeza prehodni, medtem ko učinki na kostne parametre in pigmentacijo jeter ostali. Ocenitve mladih podgan (primerljivo z < 2-letno pediatrično populacijo) niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
natrijev karboksimetilškrob  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
stearinska kislina

#### Ovojnica kapsule

želatina  
črni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)

#### Tiskarsko črnilo

šelak  
črni železov oksid (E172)  
propilenglikol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/PE/PCTFE-aluminija s prekrivno folijo, toplotno zavarjen v sekundarno, ovojnino, v obliki zgibanke.

Pretisna zgibanka, ki vsebuje:

21 x 20 mg kapsul (odmerek 60 mg/dan, zaloga za 7 dni)

28-dnevno pakiranje, ki vsebuje:

84 kapsul (4 pretisne zgibanke z 21 x 20 mg) (odmerek 60 mg/dan, zaloga za 28 dni)

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapsule (odmerek 60 mg/dan, zaloga za 7 dni)

EU/1/13/890/004 84 kapsul (4 pretisne zgibanke z 21 x 20 mg) (odmerek 60 mg/dan, zaloga za 28 dni)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. marec 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 8. januar 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.



▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

COMETRIQ 20 mg trde kapsule

COMETRIQ 80 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg ali 80 mg kabozantiniba. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trde kapsule so sive s črnim napisom "XL184 20mg" na telesu kapsule. Kapsula vsebuje belkast do bel prašek.

Trde kapsule so oranžne s črnim napisom "XL184 80mg" na telesu kapsule. Kapsula vsebuje belkast do bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo COMETRIQ je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, neizrekljivim, lokalno napredujočim ali metastatskim medularnim karcinomom ščitnice.

Za bolnike, pri katerih status mutacije prerazporeditve med transfekcijo (*RET*, *Rearranged during Transfection*) ni znan ali je negativen, je treba pred odločitvijo za zdravljenje posameznika upoštevati možnost manjše koristi (za pomembne informacije glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom COMETRIQ mora uvesti zdravnik z izkušnjami v uporabi zdravil za zdravljenje raka.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila COMETRIQ je 140 mg enkrat na dan, ki se jemlje kot ena 80 mg oranžna kapsula in tri 20 mg sive kapsule. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolnik nima več kliničnih koristi od terapije ali do pojava nesprejemljive toksičnosti.

Pričakujte, da je treba pri večini bolnikov, zdravljenih z zdravilom COMETRIQ, zaradi toksičnosti odmerek prilagoditi enkrat ali večkrat (zmanjšanje in/ali prekinitve). Bolnike je treba zato prvih osem tednov zdravljenja skrbno opazovati (glejte poglavje 4.4).

Pri obravnavanju suma na neželene reakcije na zdravilo bo morda treba zdravljenje z zdravilom COMETRIQ začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek. Če je treba odmerek zmanjšati, se priporoča

zmanjšanje na 100 mg na dan in jemanje ene 80 mg oranžne kapsule in ene 20 mg sive kapsule, nato pa 60 mg na dan, v obliki treh 20 mg sivih kapsul.

Prekinitev odmerka se priporoča pri obravnavi toksičnosti 3. ali višje stopnje po CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) ali nevzdržnih toksičnosti 2. stopnje.

Zmanjšanje odmerka se priporoča za dogodke, ki bi lahko, če bi trajali dlje časa, postali resni ali nevzdržni.

Ker se lahko večina dogodkov pojavi zgodaj v teku zdravljenja, mora zdravnik bolnika v prvih osmih tednih zdravljenja skrbno oceniti, da presodi, ali je treba odmerek prilagoditi. Dogodki, ki se običajno pojavijo zgodaj, vključujejo hipokalcemijo, hipokaliemijo, trombocitopenijo, hipertenzijo, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (PPES, *palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*) in gastrointestinalni (GI) dogodki (bolečine v trebuhu ali ustih, vnetje sluznice, zaprtje, driska, bruhanje).

Pojav nekaterih resnih neželenih reakcij (kot je gastrointestinalna fistula) je lahko odvisen od kumulativnega odmerka in se lahko izrazi v kasnejši dobi zdravljenja.

Če bolnik odmerek izpusti, naj pozabljenega odmerka ne vzame, če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur.

#### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A4, je potrebna previdnost, kronični uporabi z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A4, pa se je treba izogniti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Razmisliti je treba o sočasni uporabi alternativnih zdravil, ki CYP3A4 ne inducirajo in ne zavirajo ali pa inducirajo in zavirajo le neznatno.

#### Starejši bolniki

Ni posebnih priporočil za prilagoditev odmerka pri uporabi kabozantiniba za starejše bolnike ( $\geq 65$  let). Vendar pa so pri osebah, starih 75 let in več, opazili težnjo k večji pogostnosti resnih neželenih učinkov.

#### Rasa

Pri nebelcih je le malo izkušenj s kabozantinibom.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro je treba kabozantinib uporabljati previdno. Uporaba kabozantiniba se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je priporočeni odmerek kabozantiniba 60 mg enkrat na dan. Spremljati je treba neželene učinke in odmerek po potrebi prilagajati ali dajanje prekiniti (glejte poglavje 4.2). Uporaba kabozantiniba se ne priporoča pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

#### Bolniki s srčno okvaro

Podatki pri bolnikih s srčno okvaro je malo. Posebnih priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila kabozantiniba pri otrocih, starih  $< 18$  let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Kapsule je treba pogoltniti cele brez odpiranja. Bolnikom je treba naročiti, naj vsaj 2 uri pred uporabo zdravila COMETRIQ in 1 uro po tem ničesar ne jedo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

V osrednjem kliničnem preskušanju so odmerki zmanjšali pri 79 % bolnikov, njegovo dajanje pa so prekinili pri 72 % bolnikov, zdravljenih s kabozantinibom. Pri 41 % bolnikov je bilo treba odmerke zmanjšati dvakrat. Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka je bil 43 dni, do prve prekinitve odmerjanja pa 33 dni. Zato se v prvih osmih tednih zdravljenja priporoča skrbno opazovanje bolnikov (glejte poglavje 4.2).

#### Perforacije, fistule in intraabdominalni abscesi

Pri uporabi kabozantiniba so opazili resne gastrointestinalne perforacije in fistule, ki so včasih bile smrtno, ter intraabdominalne abscese. Bolnike, ki so jih pred kratkim obsevali, imajo vnetno bolezen črevesja (npr. Crohnovo bolezen, ulcerozni kolitis, peritonitis ali divertikulitis), ki imajo tumorsko infiltracijo sapnika, sapnic ali požiralnika, ki so imeli pred gastrointestinalnim posegom zaplete (zlasti v povezavi s poznim ali nepopolnim celjenjem), ali ki imajo zaplete zaradi predhodnega obsevanja prsne votline (vključno z mediastinumom), je treba pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom skrbno oceniti, nato pa natančno spremljati glede pojava simptomov perforacij in fistul. V primeru pojava mukozitisa po uvedbi terapije je treba ustrezno izključiti ne-gastrointestinalne fistule. Uporabo kabozantiniba je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavi gastrointestinalna perforacija ali gastrointestinalna oz. ne-gastrointestinalna fistula, prekiniti.

#### Trombembolični dogodki

Pri uporabi kabozantiniba so opazili dogodke venske tromboembolije in dogodke arterijske tromboembolije. Kabozantinib je treba pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje ali imajo te dogodke v anamnezi, uporabljati previdno. Z uporabo kabozantiniba je treba prenehati pri bolnikih, pri katerih se razvije akutni miokardni infarkt ali drugi klinično pomembni zapleti arterijske tromboembolije.

#### Krvavitve

Pri uporabi kabozantiniba so opazili krvavitve. Bolnike, ki imajo znake vpletenosti požiralnika ali sapnic v tumor ali hemoptizo v anamnezi, je treba pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom skrbno oceniti. Kabozantiniba se ne sme dajati bolnikom s hudo krvavitvijo ali nedavno hemoptizo.

#### Zapleti z ranami

Pri uporabi kabozantiniba so opazili zaplete z ranami. Zdravljenje s kabozantinibom je treba ustaviti vsaj 28 dni pred načrtovanim operativnim posegom, če je mogoče. Odločitev o nadaljevanju zdravljenja s kabozantinibom po kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji ustreznega celjenja rane. Kabozantinib je treba ukiniti pri bolnikih z zapleti s celjenjem rane, zaradi katerih je potrebna zdravniška pomoč.

#### Hipertenzija

Pri uporabi kabozantiniba so opazili hipertenzijo. Vse bolnike je treba spremljati glede pojava hipertenzije in jih po potrebi zdraviti s standardnimi antihipertenzivi. V primeru trdovratne hipertenzije kljub uporabi antihipertenzivov je treba odmerke kabozantiniba zmanjšati. Z uporabo kabozantiniba je treba prenehati, če je hipertenzija resna ali trdovratna kljub zdravljenju z antihipertenzivi in zmanjšanjem odmerka kabozantiniba. V primeru hipertenzijske krize je treba zdravljenje s kabozantinibom prekiniti.

#### Osteonekroza

Pri uporabi kabozantiniba so opazili dogodke osteonekroze čeljusti. Pred uvedbo kabozantiniba je treba opraviti pregled ustne votline, ki ga je treba v času zdravljenja s kabozantinibom periodično

ponavljati. Bolnikom je treba svetovati glede vzdrževanja higiene ustne votline. Zdravljenje s kabozantinibom je treba ustaviti vsaj 28 dni pred načrtovanim invazivnim zobozdravstvenim posegom, če je mogoče. Pri bolnikih, ki prejemajo učinkovine, povezane z osteonekrozo čeljusti, kot so difosfonati, je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi osteonekroza čeljusti, je treba z uporabo kabozantiniba prekiniti.

#### Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije

Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPES, *Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*). Pri resni PPES je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kabozantinibom. Nadaljevanje zdravljenja s kabozantinibom naj se začne z nižjim odmerkom, ko se PPES umiri do 1. stopnje.

#### Proteinurija

Pri uporabi kabozantiniba so opazili proteinurijo. V času zdravljenja s kabozantinibom je treba redno spremljati beljakovine v urinu. Pri bolnikih, pri katerih se razvije nefrotični sindrom, je treba z uporabo kabozantiniba prenehati.

#### Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije

Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*), znan tudi kot sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*). Pri bolnikih z RPLS je treba z zdravljenjem s kabozantinibom prenehati.

#### Podaljšanje intervala QT

Pri uporabi kabozantiniba pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v anamnezi, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali pri bolnikih z relevantno obstoječo boleznijo srca, bradikardijo ali motnjo elektrolitov, je potrebna previdnost. Pri uporabi kabozantiniba je treba razmisliti o periodičnem spremljanju EKG in elektrolitov (kalcij, kalij in magnezij v serumu) med zdravljenjem. Pri sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4, ki lahko povečajo koncentracije kabozantiniba v plazmi, je potrebna previdnost.

#### Induktorji in zaviralci CYP3A4

Kabozantinib je substrat CYP3A4. Sočasna uporaba kabozantiniba z močnim zaviralcem CYP3A4, ketokonazolom, je povzročila povečanje izpostavljenosti kabozantinibu v plazmi. Pri uporabi kabozantiniba z učinkovinami, ki so močni zaviralci CYP3A4, je potrebna previdnost. Sočasna uporaba kabozantiniba z močnim induktorjem CYP3A4, rifampicinom, je povzročila zmanjšanje izpostavljenosti kabozantinibu v plazmi. Zato se je treba kronični sočasni uporabi kabozantiniba in učinkovin, ki so močni induktorji CYP3A4, izogniti (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

#### Substrati P-glikoproteina

Kabozantinib je bil zaviralec ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ne pa tudi substrat prenašalskih aktivnosti P-glikoproteina (P-gp) v sistemu dvosmernega testa z uporabo celic MDCK-MDR1. Zato kabozantinib morda lahko poveča koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp v plazmi. Osebe, ki jemljejo kabozantinib, je treba opozoriti na uporabo substratov P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatran eteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana).

#### Zaviralci MRP2

Dajanje zaviralcev MRP2 lahko povzroči povečanje koncentracij kabozantiniba v plazmi. Zato je potrebna pri sočasni uporabi zaviralcev MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, emtricitabina) previdnost.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Učinek drugih zdravil na kabozantinib

#### *Zaviralci in induktorji CYP3A4*

Dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola (400 mg na dan 27 dni) zdravim prostovoljcem je povzročila zmanjšan očistek kabozantiniba (za 29 %) in povečano izpostavljenost kabozantinibu v plazmi po enem odmerku (AUC) za 38 %. Zato je pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavirja, itrakonazola, eritromicina, klaritromicina, soka grenivke) s kabozantinibom potrebna previdnost.

Dajanje močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (600 mg na dan 31 dni) zdravim prostovoljcem je povzročila povečan očistek kabozantiniba (za 4,3-krat) in zmanjšano izpostavljenost kabozantinibu v plazmi po enem odmerku (AUC) za 77 %. Kronični sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ali pripravkov zeliščnega izvora iz šentjanževke [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibom se je treba zato izogniti.

#### *Zdravila, ki spreminjajo vrednost pH v želodcu*

Sočasno dajanje zaviralca protonске črpalke esomeprazola (40 mg na dan za 6 dni), z enkratnim odmerkom 100 mg kabozantiniba, zdravim prostovoljcem ni povzročila klinično značilnih učinkov na izpostavljenost kabozantinibu v plazmi (AUC). Pri sočasni uporabi zdravil, ki spreminjajo vrednost pH v želodcu (tj. zaviralci protonске črpalke, antagonisti receptorjev H<sub>2</sub> in antacidi) odmerka kabozantiniba ni treba prilagajati.

#### *Zaviralci MRP2*

Podatki *in vitro* kažejo, da je kabozantinib substrat MRP2. Zato lahko dajanje zaviralcev MRP2 povzroči povečanje koncentracije kabozantiniba v plazmi.

#### *Snovi, ki sekvestirajo žolčne soli*

Snovi, ki sekvestirajo žolčne soli, kot sta holestiramin in holestagel, lahko medsebojno vplivajo s kabozantinibom in vplivajo na absorpcijo (ali reabsorpcijo), kar lahko zmanjša izpostavljenost (glejte poglavje 5.2). Klinični pomen te možne interakcije ni znan.

### Učinek kabozantiniba na druga zdravila

Učinka kabozantiniba na farmakokinetiko kontraceptivnih steroidov niso preučili. Ker ni mogoče zagotoviti nespremenjenega učinka kontraceptiva, se priporoča dodatna kontracepcijska metoda, kot je pregradna metoda.

Zaradi visoke stopnje vezave kabozantiniba na plazemske beljakovine (glejte poglavje 5.2), lahko pride do interakcije izpodrivanja plazemskih beljakovin z varfarinom. Pri takšni kombinaciji, je treba spremljati vrednosti INR.

#### *Substrati P-glikoproteina*

Kabozantinib je bil zaviralec (IC<sub>50</sub> = 7,0 μM), ne pa tudi substrat prenašalskih aktivnosti P-glikoproteina (P-gp) v sistemu dvosmernega testa z uporabo celic MDCK-MDR1. Zato kabozantinib morda lahko poveča koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp v plazmi. Osebe, ki jemljejo kabozantinib, je treba opozoriti na uporabo substratov P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatran eteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da v času zdravljenja s kabozantinibom ne smejo zanositi. Zanositev morajo preprečiti tudi ženske partnerice moških bolnikov, ki uporabljajo kabozantinib. Med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po končanju terapije morajo tako bolniki in bolnice kot tudi njihovi partnerji uporabljati zanesljiv način kontracepcije. Ker se morda peroralni kontraceptivi ne

obravnavajo kot „zanesljiv način kontracepcije“, jih je treba uporabiti skupaj s še eno metodo, na primer pregradno metodo (glejte poglavje 4.5).

#### Nosečnost

Študij pri nosečnicah, ki bi uporabljale kabozantinib, niso izvedli. Študije na živalih so pokazale učinke na zarodek/plod in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Kabozantiniba ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravljenje s kabozantinibom ni nujno potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

#### Dojenje

Ni znano, ali se kabozantinib in/ali njegovi presnovki izločajo v človeško mleko. Ker lahko kabozantinib škoduje dojenčku, matere med zdravljenjem s kabozantinibom in še 4 mesece po končanju terapije ne smejo dojit.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh ni. Na podlagi predkliničnih izsledkov o varnosti lahko zdravljenje s kabozantinibom predstavlja tveganje za plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Tako ženskam kot moškim je treba svetovati, da se posvetujejo in pred zdravljenjem razmislijo o ukrepih za ohranitev plodnosti.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Kabozantinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Z uporabo kabozantiniba so povezani neželeni učinki, kot sta utrujenost in šibkost. Zato je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosti resni neželeni učinki, povezani s kabozantinibom, so pljučnica, vnetje sluznice, hipokalcemija, disfagija, dehidracija, pljučna embolija in hipertenzija. Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (pojavili so se pri vsaj 20 % bolnikov) vključujejo drisko, PPES, zmanjšanje telesne mase, zmanjšanje apetita, navzeo, utrujenost, disgevizijo, spremembe v barvi las, hipertenzijo, stomatitis, konstipacijo, bruhanje, vnetje sluznice, astenijo in disfonijo.

Najpogostejše laboratorijske nenormalnosti so bile zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze (AST), zvišanje ravni alanin-aminotransferaze (ALT), zvišanje ravni alkalne fosfataze (ALP), limfopenija, hipokalcemija, nevtropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipomagneziemija in hipokaliemija.

#### Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželeni učinki v preglednici 1 so razvrščeni po dogovoru MedDRA po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti temeljijo na vseh stopnjah in so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri kabozantinibu**

| <b>Organski sistem po MedDRA</b>  | <b>Zelo pogosti (<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Pogosti (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>                | <b>Občasni (<math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Neznana</b> |
|-----------------------------------|--|---|---|----------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni |  | absces (vključno z visceralnim, kožnim, zobnim), pljučnica, folikulitis, glivična | aspergilom  |                |

| <b>Organski sistem po MedDRA</b>                        | <b>Zelo pogosti (≥1/10)</b>   | <b>Pogosti (≥1/100 do &lt;1/10)</b>   | <b>Občasni (≥1/1.000 do &lt;1/100)</b>   | <b>Neznana</b>    |
|---|---|---|--|-------------------|
|   |   | okužba (vključno s kožno, oralno, genitalno)  |  |                   |
| Bolezni endokrinega sistema                             |   | hipotiroidizem  |  |                   |
| Presnovne in prehranske motnje                          | zmanjšan apetit, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipokaliemija, hipomagneziemija | dehidracija, hipoalbuminemija   |  |                   |
| Psihiatrične motnje                                     |   | anksioznost, depresija, stanje zmedenosti   | nenormalne sanje, delirij  |                   |
| Bolezni živčevja  | disgevizija, glavobol, omotica  | možganska kap, periferna nevropatija, parestezija, agevizija, tremor  | ataksija, motnje pozornosti, jetrna encefalopatija, izguba zavesti, motnje govora, sindrom posterioorne reverzibilne levkoencefalopatije |                   |
| Očesne bolezni  |   | zamegljen vid   | katarakta, konjunktivitis  |                   |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta           |   | bolečine v ušesih, tinitus  | hipoakuzija  |                   |
| Srčne bolezni   |   | atrijska fibrilacija  | angina pektoris, supraventrikularna tahikardija  | miokardni infarkt |
| Žilne bolezni   | hipertenzija  | hipotenzija, venska tromboza, bledica, periferni hlad   | arterijska tromboza  |                   |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | disfonija, orofaringealne bolečine  | ne-gastrointestinalna fistula (vključno s trahealno, pnevmomediastinumom, traheo-efozagealno), pljučna embolija, krvavitev v dihalih (vključno s pljuči, sapnicami, sapnikom), aspiracijska pljučnica | atelektazija, faringealni edem, pnevmonitis  |                   |
| Bolezni   | driska, navzea,   | gastrointestinalna  | gastrointestinaln  |                   |

| <b>Organski sistem po MedDRA</b>                      | <b>Zelo pogosti (≥1/10)</b>   | <b>Pogosti (≥1/100 do &lt;1/10)</b>  | <b>Občasni (≥1/1.000 do &lt;1/100)</b>   | <b>Neznana</b> |
|---|---|--|--|----------------|
| prebavil  | stomatitis, konstipacija, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, disfagija, glosodinija  | perforacija, gastrointestinalna krvavitev, pankreatitis, hemoroidi, analna fisura, analno vnetje, heilitis | a fistula, ezofagitis  |                |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                 |   | holelitiaza  |  |                |
| Bolezni kože in podkožja                              | sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, spremenjena barva las, izpuščaj, suha koža, alopecija, eritem   | hiperkeratoza, akne, mehurji, nenormalna rast las, luščenje kože, hipopigmentacija kože                    | kožne razjede, telangiektazija   |                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | artralgija, mišični spazmi  | mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, osteonekroza čeljusti   | rabdomioliza   |                |
| Bolezni sečil   |   | proteinurija, dizurija, hematurija   | akutna ledvična odpoved  |                |
| Motnje reprodukcije in dojk                           |   |  | amenoreja, vaginalna krvavitev   |                |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | utrujenost, vnetje sluznice, astenija   | slabše celjenje ran, mrzlica, obrazni edem   | cista, bolečine obraza, lokaliziran edem   |                |
| Preiskave   | zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti ALT, AST in ALP v serumu, zvišanje vrednosti LDH v krvi, zvišanje vrednosti TSH v krvi, limfopenija, nevtropenija, trombocitopenija | zvišanje vrednosti kreatinin-fosfokinaze v krvi  | skrajšani aktivirani delni tromboplastinski čas, zvišanje števila eozinofilcev, zvišanje števila trombocitov |                |

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Pri 57 % bolnikov, ki so uporabljali kabozantinib, so po prvem odmerku opazili vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona (TSH) nad normalnimi v primerjavi z 19 % bolniki, ki so dobivali placebo (neodvisno od vrednosti ob izhodišču). Dvaindevetdeset odstotkov bolnikov v kraku s kabozantinibom je imelo predhodno tiroidektomijo in 89 % jih je pred prvim odmerkom jemalo ščitnične hormone.

V kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih z rakom so opazili zvišanje glede na izhodišče popravljene intervala QT z metodo po Fridericiju (QTcF) 10 -15 ms na 29. dan (vendar ne na



1. dan) po uvedbi zdravljenja s kabozantinibom (odmerek 140 mg enkrat na dan). Ta učinek ni bil povezan s spremembo morfološke oblike zobcev srca ali novimi ritmi. Osebe, ki niso bile zdravljene s kabozantinibom, so imele QTcF > 500 ms.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V**.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Specifičnega zdravljenja za prevelik odmerek kabozantiniba ni, možnih simptomov prevelikega odmerjanja pa niso določili.

V primeru suma na prevelik odmerek je treba zdravljenje s kabozantinibom ustaviti in uvesti podporno zdravljenje. Presnovne klinične laboratorijske parametre je treba spremljati vsaj tedensko ali kot je klinično ustrezno, da se ocenijo možne spremembe v trendih. Neželene učinke, povezane s prevelikim odmerjanjem, je treba zdraviti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinske kinaze, oznaka ATC: L01XE26

#### Mehanizem delovanja

Kabozantinib je majhna molekula, ki zavira več receptorskih tirozin-kinaz (RTK), ki so vpletene v rast tumorja in angiogenezo, patološko preoblikovanje kosti in metastatsko napredovanje raka. Ocenili so zaviralno aktivnost kabozantinib pri različnih kinazah in ugotovili, da zavira receptorje MET (*receptorski protein za hepatocitni rastni faktor*) in VEGF (humani vaskularni endotelijski rastni faktor). Poleg tega kabozantinib zavira druge tirozin-kinaze, vključno z RET, receptorjem GAS6 (AXL), receptorjem faktorja matičnih celic (KIT) in Fms-ju podobno tirozin-kinazo-3 (FLT3).

#### Farmakodinamični učinki

Kabozantinib kaže od odmerka odvisno zaviranje rasti tumorja, regresijo tumorja in/ali zaviranje metastaz v številnih predkliničnih tumorskih modelih.

Učinkovitost s kabozantinibom so opazili pri bolnikih z medularnim rakom ščitnice z nemutiranim ali mutiranim RET.

#### Klinični podatki pri medularnem raku ščitnice

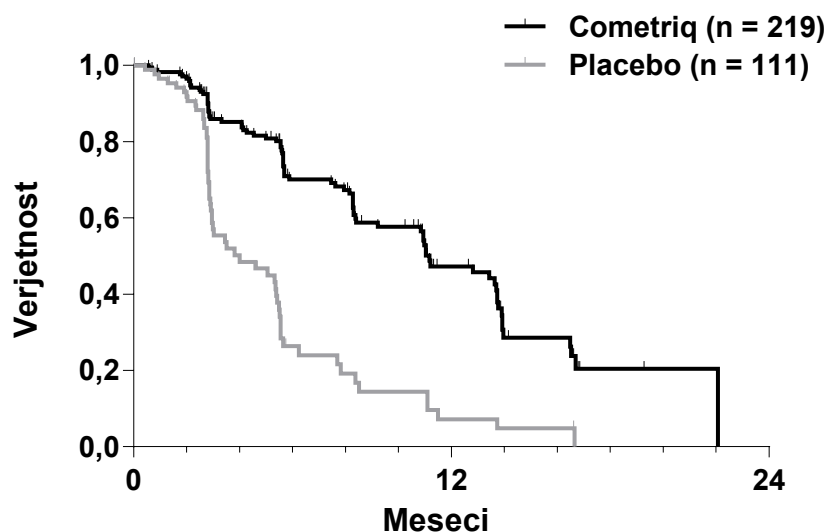
Pri bolnikih z neizrezljivim, lokalno napredovalim ali metastatskim medularnim karcinomom ščitnice in z radiografsko dokumentiranim napredovanjem bolezni v roku 14 mesecev pred vstopom v študijo so opravili multicentrično, randomizirano, dvojno slepo študijo, v kateri so primerjali kabozantinib (N = 219) s placebom (N = 111). Primarna opazovana točka je bila primerjava preživetja brez napredovanja bolezni (PFS, *progression-free survival*) pri bolnikih, ki so dobivali kabozantinib, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Sekundarni opazovani točki sta bili primerjava celokupne stopnje odziva (ORR, *overall response rate*) in celokupnega preživetja (OS, *overall survival*). Pri oceni PFS in ORR so opravili centralizirane, neodvisne, slepe preglede slikovnih podatkov. Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Rezultat analize PFS na podlagi ocene centralnega pregleda RECIST je pokazal statistično značilno razliko v trajanju PFS s kabozantinibom v primerjavi s placebom: mediana trajanja je bila 11,2 meseca za osebe v kraku s kabozantinibom v primerjavi s 4,0 meseci za osebe v kraku s placebom

(stratificirano razmerje tveganj [HR, *hazard ratio*] = 0,28; 95-% IZ: 0,19; 0,40;  $p < 0,0001$ ; slika 1). Rezultati PFS so bili konsistentni za vsa izhodišča in ocenjene demografske podskupine, vključno s predhodnim zdravljenjem z zaviralci tirozin-kinaze (ki je lahko zajemalo učinkovine, ki so ciljale na poti, povezane z anti-angiogenezo), statusom mutacije RET (vključno z osebami, za katere je bilo dokumentirano, da nimajo mutacij RET), predhodnim statusom zdravljenja raka ali obsevanja ali obstojem kostnih metastaz.

ORR je bil 27,9 % za osebe v skupini s kabozantinibom in 0 % za osebe v skupini s placebom ( $p < 0,0001$ ; preglednica 2). Mediana trajanja objektivnega odgovora je bila 14,6 mesecev (95-% IZ: 11,1; 17,5) za osebe v kraku s kabozantinibom.

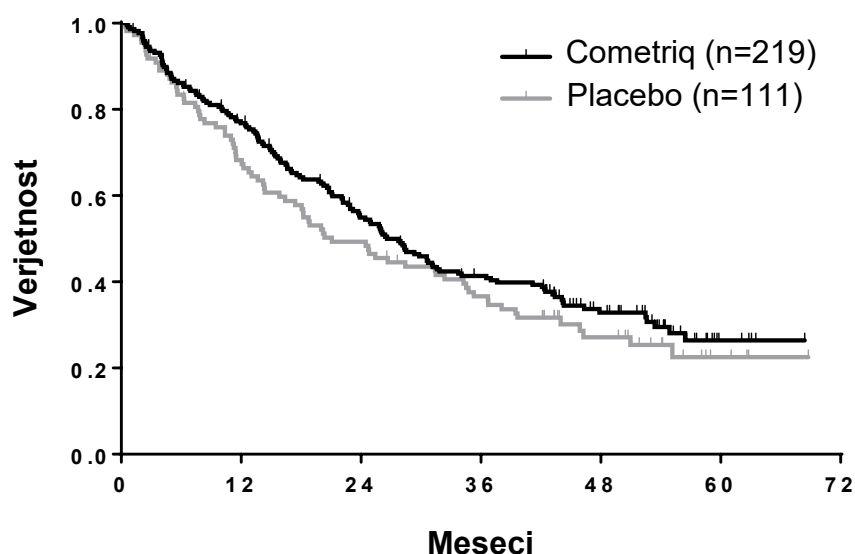
**Slika 1: Krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po lestvici Kaplan-Meier**



| Število oseb, pri katerih obstaja tveganje |     |     |    |    |    |    |    |    |
|--|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Meseci                                     | 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  |

Končna analiza OS je bila izvedena po 218 dogodkih (smrtih) in kaže trend za povečanje medianega preživetja za 5,5 meseca v kraku s kabozantinibom: mediana (mesece) 26,6 kabozantinib v primerjavi z 21,1 za placebo (HR = 0,85 [95-% IZ: 0,64; 1,12],  $p = 0,2409$ ).

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja



Preglednica 2: Povzetek ključnih izsledkov o učinkovitosti

|  | Kabozantinib                        | Placebo                    |
|--|-------------------------------------|----------------------------|
| Mediano preživetje brez napredovanja bolezni   | 11,2 meseca                         | 4,0 meseci                 |
|  | HR: 0,28 (0,19; 0,40)<br>p < 0,0001 |                            |
| Mediano celokupno preživetje                   | 26,6 mesecev                        | 21,1 meseci                |
|  | HR: 0,85 (0,64; 1,12)<br>p = 0,2409 |                            |
| Splošna stopnja odziva <sup>a</sup> (95-% IZ)  | 27,9 %<br>(21,9 %; 34,5 %)          | 0 %                        |
|  | p < 0,0001                          |                            |
| Trajanje odziva; mediana (95-% IZ)             | 14,6 mesecev<br>(11,1; 17,5)        | n/v                        |
| Stopnja nadzora bolezni <sup>b</sup> (95-% IZ) | 55,3 %<br>(48,3 %; 62,2 %)          | 13,5 %<br>(7,6 %; 21,6 %)  |
| Odziv na kalcitonin <sup>a</sup>               | 47 %<br>(49/104) <sup>c</sup>       | 3 %<br>(1/40) <sup>c</sup> |
| Odziv CEA <sup>a</sup>                         | 33 %<br>(47/143) <sup>c</sup>       | 2 %<br>(1/55) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Odziv = CR + PR

<sup>b</sup> Stopnja nadzora bolezni = SD+ ORR

<sup>c</sup> Vključuje bolnike, pri katerih je bilo mogoče oceniti odziv

#### Status mutacije RET

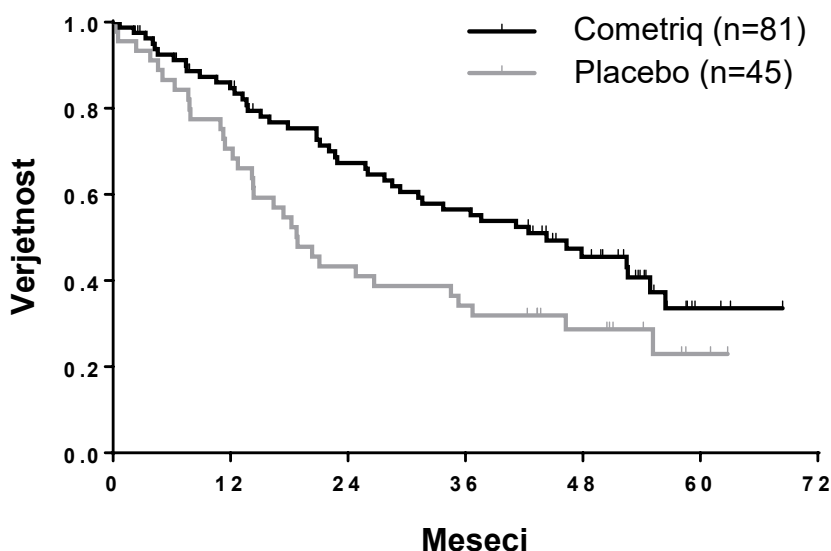
Med 215 osebami, pri katerih so podatki zadoščali za določitev statusa mutacije, jih je bilo 78,6 % (n = 169) razvrščenih kot pozitivnih za mutacijo *RET* (126 med njimi je bilo pozitivnih za mutacijo M918T) in 21,4 % (n = 46) je bilo razvrščenih kot negativnih za mutacijo *RET*. Za dodatnih 115 oseb statusa mutacije *RET* ni bilo mogoče določiti ali ni bil jasen. Vse tri podskupine so pokazale povečanje PFS v kraku s kabozantinibom v primerjavi s krakom s placebom (HR 0,23 za podskupino s pozitivno mutacijo *RET*, 0,53 za podskupino z negativno mutacijo *RET* in 0,30 *RET* za podskupino s neznano mutacijo *RET*). Objektivne stopnje odzivov, izmerjene v teh podskupinah, so bile na splošno konsistentne z rezultati PFS, pri čemer so bile stopnje odziva v podskupini s pozitivno mutacijo *RET* 32 %, v podskupini z negativno mutacijo *RET* 22 % in v podskupini z neznano mutacijo *RET* 25 %.

Nadaljnje genetske analize so pokazale, da je imel majhen delež bolnikov somatske mutacije tumorja v *HRAS*, *KRAS* ali *NRAS*. Pri teh bolnikih (n = 16) se je pokazalo značilno podaljšanje PFS (HR 0,15) in objektivne stopnje odziva za 31 %. Bolniki, negativni za mutacijo *RET*, in brez znakov mutacije

RAS (n = 33) so pokazali zmanjšano korist PFS pri uporabi kabozantiniba (HR 0,87) in z 18 % nižjo stopnjo odziva v primerjavi z drugimi mutacijskimi podskupinami.

Značilno izboljšanje OS so opazili za podskupino *RET* M918T pri bolnikih s pozitivnimi mutacijami (n = 81/219 krak s kabozantinibom): 44,3 meseca v kraku s kabozantinibom oz. 18,9 meseca v kraku s placebom ((HR = 0,60; p = 0,0255). Izboljšanja OS za podskupino negativno za *RET* M918T in neznano podskupino ni bilo.

**Slika 3: Kaplan-Meierjeva analiza OS pri osebah z mutacijo *RET* M918T**



#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s kabozantinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje malignih trdih tumorjev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralni uporabi kabozantiniba so najvišje koncentracije kabozantiniba v plazmi dosežene 2 do 5 ur po odmerku. Profili plazemske koncentracije glede na čas kažejo drugi vrh absorpcije približno 24 ur po dajanju, kar kaže, da je lahko kabozantinib predmet enterohepatične recirkulacije.

Ponavljajoče se dnevno odmerjanje kabozantiniba v odmerku 140 mg za 19 dni je povzročilo približno 4- do 5-kratno povprečno kopičenje kabozantiniba (na podlagi AUC) v primerjavi z uporabo enega odmerka; stanje dinamičnega ravnovesja se doseže na približno 15. dan.

Obrok z visoko vsebnostjo maščob je pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili en peroralni odmerek 140 mg kabozantiniba zmerno zvišal vrednosti  $C_{max}$  in AUC (41 % oz. 57 %) v primerjavi s stanjem na tešče. Ni informacij o natančnem učinku hrane, če se jo zaužije 1 uro po dajanju kabozantiniba.

### Porazdelitev

Kabozantinib se *in vitro* v človeški plazmi močno veže na beljakovine ( $\geq 99,7$  %). Na podlagi farmakokinetičnega modela populacije je volumen porazdelitve (V/F) približno 349 l (SE:  $\pm 2,73$  %).

Vezava na beljakovine ni bila spremenjena pri osebah z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter.

#### Biotransformacija

Kabozantinib se *in vivo* presnavlja. V plazmi so bili prisotni štiri presnovki z izpostavljenostmi (AUC), večjimi kot 10 % izhodiščne spojine: XL184-N-oksidi, produkt cepitve XL184 amida, XL184 monohidroksi sulfat in produkt cepitve 6-desmetil amida sulfat. Dva nekonjugirana presnovka (XL184-N-oksidi in produkt cepitve XL184 amida), ki imata zaviralno učinkovitost na kinazo, ki je manjša od < 1 % ciljne učinkovitosti izhodiščnega kabozantiniba, vsak predstavljata < 10 % skupne z zdravilom povezane izpostavljenosti v plazmi.

Kabozantinib je *in vitro* substrat presnove CYP3A4, kot nevtralizirajoče protitelo za nastanek presnovka XL184 N-oksida, ki ga zavre CYP3A4 za > 80 %, v inkubaciji mikrosomov človeških jeter, kataliziranega z NADPH; nasprotno pa nevtralizirajoča protitelesa za CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 in CYP2E1 niso vplivala na nastanek presnovka kabozantiniba. Nevtralizirajoče protitelo za CYP2C9 je pokazalo minimalni učinek na nastanek presnovka kabozantiniba (tj. zmanjšanje za < 20 %).

#### Izločanje

Končni razpolovni čas kabozantiniba v plazmi v študijah enega odmerka pri zdravih prostovoljcih je približno 120 ur. Povprečni očistek (CL/F) v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z rakom je bil v farmakokinetični analizi populacije ocenjen na 4,4 l/uro. V 48-dnevem obdobju zbiranja po enem odmerku <sup>14</sup>C-kabozantiniba pri zdravih prostovoljcih se je približno 81 % skupne uporabljene radioaktivnosti izločilo z blatom (54 %) in urinom (27 %).

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

##### Okvara ledvic

Rezultati študij pri bolnikih z okvaro ledvic kažejo, da so razmerja geometričnega povprečja LS za kabozantinib v plazmi,  $C_{max}$  in  $AUC_{0-inf}$ , za 19 % oz. 30 % višje za osebe z blago okvaro ledvic (90-% IZ za  $C_{max}$  91,60 % do 155,51 %;  $AUC_{0-inf}$  98,79 % do 171,26 %) ter 2 % oz. 6 do 7 % višje (90-% IZ za  $C_{max}$  78,64 % do 133,52 %;  $AUC_{0-inf}$  79,61 % do 140,11 %), za osebe z zmerno okvaro ledvic v primerjavi z osebam z normalnim delovanjem ledvic. Bolnikov s hudo okvaro ledvic niso preučevali.

##### Okvara jeter

Rezultati študije pri bolnikih z okvaro jeter kažejo, da se je izpostavljenost ( $AUC_{0-inf}$ ) povečala za 81 % oz. 63 % pri osebah z blago oz. zmerno jetno okvaro (90-% IZ za  $AUC_{0-inf}$ : 121,44 % do 270,34 % za blago in 107,37 % do 246,67 % za zmerno). Bolnikov s hudo okvaro jeter niso preučevali.

##### Rasa

Podatki, na podlagi katerih bi bilo mogoče ugotoviti razlike v farmakokinetiki na podlagi rase, niso na voljo.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji:

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in psih, ki so trajale do 6 mesecev, so bili ciljni organi za toksičnost prebavila, kostni mozeg, limfoidno tkivo, ledvice, tkivo nadledvične žleze in rodil. Raven brez opaženega neželenega učinka (NOAEL, *no observed adverse effect level*) za te izsledke je bila pod ravnmi klinične izpostavljenosti pri nameranih terapevtskih odmerkih pri ljudeh.

Kabozantinib ni kazal mutagenega ali klastogenega potenciala v standardnem nizu genotoksičnih testov.

Rakotvorni potencial kabozantiniba se je ocenjeval pri dveh vrstah: transgenih miših rasH2 in podganah vrste Sprague-Dawley. Neoplastična odkritja 2-letne študije rakotvornosti pri podganah, povezana s kabozantinibom, so izhajala iz povečanega pojava samih benignih feokromocitomov ali v kombinaciji z malignimi feokromocitomi/zapletenimi malignimi feokromocitomi nadledvične sredice pri obeh spolih s precej veliko nižjo izpostavljenostjo, kot je predvidena pri ljudeh. Klinična pomembnost opazovanih neoplastičnih lezij pri podganah je negotova, a po vsej verjetnosti nizka.

Kabozantinib v mišjem modelu rasH2 ni bil kancerogen ob nekoliko večji izpostavljenosti, kot je nameravana terapevtska izpostavljenost pri ljudeh.

Študije plodnosti pri podganah so pokazale zmanjšano plodnost pri samcih in samicah. Nadalje so pri pasjih samcih pri ravnih izpostavljenosti, nižjih, kot so ravnih klinične izpostavljenosti pri človeki pri nameravanemu terapevtskemu odmerku, opazili hipospermatogenezo.

Študije razvoja zarodka-plodu so opravili pri podganah in kuncih. Pri podganah je kabozantinib povzročil izgubo po vsaditvi, edeme ploda, razcepljeno nebo/zajčjo ustnico, dermalno aplazijo in upognjen ali nerazvit rep. Pri kuncih je kabozantinib povzročil spremembe mehkega tkiva pri plodu (zmanjšano velikost vranice, majhen ali manjkajoč vmesni pljučni lobus) in večjo incidenco skupnih malformacij pri plodu. NOAEL za toksičnost embria-zarodka in izsledki o teratogenosti so bili pod ravnimi klinične izpostavljenosti pri ljudeh pri nameravanih terapevtskih odmerkih.

Pri mladih podganah (primerljivo z > 2-letno pediatrično populacijo), ki so dobivale kabozantinib, so se pokazali zvišani parametri belih krvnih celic, znižana hematopoeza, pubertetni/nezrel ženski reprodukcijski sistem (brez zakasnitve odpiranja nožnice), nenormalnosti zobovja, zmanjšana mineralna vsebnost in gostota kosti, pigmentacija jeter in hiperplazija žolčevoda. Kaže, da so izsledki v maternici/jajčnikih in zmanjšana hematopoeza prehodni, medtem ko učinki na kostne parametre in pigmentacijo jeter ostali. Ocenitve mladih podgan (primerljivo z < 2-letno pediatrično populacijo) niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
natrijev karboksimetilškrob  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
stearinska kislina

#### Ovojnica kapsule

želatina  
črni železov oksid (E172) (samo 20 mg kapsule)  
rdeči železov oksid (E172) (samo 80 mg kapsule)  
titanov dioksid (E171)

#### Tiskarsko črnilo

šelak  
črni železov oksid (E172)  
propilenglikol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/PE/PCTFE-aluminija s prekrivno folijo, toplotno zavarjen v sekundarno, ovojnino, v obliki zgibanke.

Pretisna zgibanika, ki vsebuje bodisi:

7 x 20 mg in 7 x 80 mg kapsule (odmerek 100 mg/dan, zaloga za 7 dni)

21 x 20 mg in 7 x 80 mg kapsule (odmerek 140 mg/dan, zaloga za 7 dni)

28-dnevno pakiranje, ki vsebuje:

56 kapsul (4 pretisne zgibanke s: 7 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 100 mg/dan, zaloga za 28 dni)

112 kapsul (4 pretisne zgibanke z: 21 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 140 mg/dan, zaloga za 28 dni)

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/13/890/002 | 7 x 20 mg in 7 x 80 mg kapsul (odmerek 100 mg/dan, zaloga za 7 dni)                                |
| EU/1/13/890/003 | 21 x 20 mg in 7 x 80 mg kapsul (odmerek 140 mg/dan, zaloga za 7 dni)                               |
| EU/1/13/890/005 | 56 kapsul (4 pretisne zgibanke z: 7 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 100 mg/dan, zaloga za 28 dni)   |
| EU/1/13/890/006 | 112 kapsul (4 pretisne zgibanke z: 21 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 140 mg/dan, zaloga za 28 dni) |

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. marec 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 8. januar 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.



## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

## **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis   | Do datuma   |
|--|---|
| <p data-bbox="177 194 1177 257">Študija primerjave odmerka (XL-184-401) (140 mg v primerjavi s 60 mg) pri 112 bolnikih z dednim ali sporadičnim medularnim rakom ščitnice.</p> <p data-bbox="177 297 1177 705">Bolniki s sporadično in dedno obliko MTC bodo primerni za študijo. Odvzeti je treba sveže vzorce tumorjev za gensko analizo tumorjev na nazadnje nastalih mestih zasevkov pri bolnikih, vključenih v študijo primerjave odmerka. Vzorci se bodo natančno pregledali glede mutacij RET in RAS. Vzorci tumorskega tkiva se bodo najprej ocenili histološko, s pomočjo ročne obogatitve tumorja in izolacije DNA. Pridobljene vzorce DNA bodo ocenili glede kakovosti v testu pomnoževanja na podlagi PCR in z določanjem zaporedja za RET M918T z metodo po Sangerju. Če izvorni vzorec ne bo ustrezen za test kakovosti po PCR ali določanje zaporedja po Sangerju, bo pridobljen nadomestni vzorec. Opravljena bo naslednja generacija določanja zaporedja RET za eksone 10, 11 in 13-16, ki bo krila veliko večino znanih mutacij RET. Vzorci bodo ocenjeni tudi za mutacije RAS na določenih mestih gena (<i>hotspots</i>) (geni HRAS, KRAS in NRAS).</p> <p data-bbox="177 745 1177 869">Za vse osebe (v skupinah z obema odmerkoma) se bo ocenila FK. Rezultati bodo uporabljeni za oceno izpostavljenosti kabozantinibu pri odmerku 60 in 140 mg in za nadaljnjo določanje značilnosti populacijskih FK modelov in razmerje v odzivu na izpostavljenost kabozantinibu in možne presnovke pri tej populaciji.</p> | <p data-bbox="1182 194 1412 257">30. september 2020</p> |

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****PRETISNA ZGIBANKA, odmerek 60 mg****1. IME ZDRAVILA**

COMETRIQ 20 mg trde kapsule  
kabozantinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg kabozantiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula  
20 mg  
odmerek 60 mg

Pakiranje s 60 mg dnevnim odmerkom  
21 x 20 mg kapsul (odmerek 60 mg/dan, zaloga za 7 dni)  
En 60 mg dnevni odmerek vsebuje tri sive 20 mg kapsule.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Navodilo za uporabo je znotraj zgibanke.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Navodila za dajanje  
Vzemite vse kapsule v eni vrsti vsak dan, brez hrane (bolniki vsaj 2 uri, preden vzamejo kapsule, in 1 uro po tem ne smejo jesti). Zabeležite datum prvega odmerka.

1. Pritisnite na jeziček



2. Odluščite papirno hrbtno plast



3. Kapsule potisnite skozi folijo



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/890/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

COMETRIQ 20 mg

odmerek 60 mg/dan

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA ENOTE PAKIRANJA ZA 28 DNI, odmerek 60 mg (VKLJUČNO Z BLUE BOXOM)****1. IME ZDRAVILA**

COMETRIQ 20 mg trde kapsule  
kabozantinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg kabozantiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

odmerek 60 mg

28-dnevno pakiranje: 84 kapsul (4 pretisne zgibanke z: 21 x 20 mg kapsulami) za odmerek 60 mg na dan, zaloga za 28 dni.

En 60 mg dnevni odmerek vsebuje tri sive 20 mg kapsule.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Za navodila glede dajanja glejte posamezne pretisne zgibanke.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn, Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Velika Britanija  
Tel: +44 1252 842255

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/890/004 84 kapsul (4 pretisne zgibanke po 21 x 20 mg) (odmerek 60 mg/dan, zaloga za 28 dni)

**13. ŠTEVILKA SERIJE <, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

COMETRIQ 20 mg  
odmerek 60 mg/dan

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

**PRETISNA ZGIBANKA 28-DNEVNO PAKIRANJE, odmerek 60 mg (BREZ BLUE-BOXA)**

### 1. IME ZDRAVILA

COMETRIQ 20 mg trde kapsule  
kabozantinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (S)-malat v količini, ki ustreza 20 mg kabozantiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula  
20 mg  
odmerek 60 mg

21 x 20 mg kapsul (odmerek 60 mg/dan, zaloga za 7 dni). Sestavni del 28-dnevnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

Pakiranje s 60 mg dnevnim odmerkom  
En 60 mg dnevni odmerek vsebuje tri sive 20 mg kapsule.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Navodilo za uporabo je znotraj zgibanke.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Navodila za dajanje  
Vzemite vse kapsule v eni vrsti vsak dan, brez hrane (bolniki vsaj 2 uri, preden vzamejo kapsule, in 1 uro po tem ne smejo jesti). Zabeležite datum prvega odmerka.

1. Pritisnite na jeziček



2. Odluščite papirno hrbtno plast



3. Kapsule potisnite skozi folijo



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/890/004      84 kapsul (4 pretisne zgibanke po 21 x 20 mg) (odmerek 60 mg/dan, zaloga za 28 dni)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**PRETISNA ZGIBANKA, odmerek 100 mg**

### 1. IME ZDRAVILA

COMETRIQ 20 mg trde kapsule  
COMETRIQ 80 mg trde kapsule  
kabozantinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg ali 80 mg kabozantiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula  
20 mg in 80 mg  
100 mg odmerok

Pakiranje s 100 mg dnevnim odmerkom  
7 x 20 mg in 7 x 80 mg kapsule (odmerek 100 mg/dan, zaloga za 7 dni).  
En 100 mg dnevni odmerek vsebuje kombinacijo ene sive 20 mg kapsule in ene oranžne 80 mg kapsule.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Navodilo za uporabo je znotraj zgibanke.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Navodila za dajanje  
Vzemite vse kapsule v eni vrsti vsak dan, brez hrane (bolniki vsaj 2 uri, preden vzamejo kapsule, in 1 uro po tem ne smejo jesti). Zabeležite datum prvega odmerka.

1. Pritisnite na jeziček



2. Odluščite papirno hrbtno plast



3. Kapsule potisnite skozi folijo



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/890/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg  
odmerek 100 mg/dan

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA OVOJNINA ENOTE PAKIRANJA ZA 28 DNI, odmerek 100 mg (VKLJUČNO Z BLUE BOXOM)**

### **1. IME ZDRAVILA**

COMETRIQ 20 mg trde kapsule  
COMETRIQ 80 mg trde kapsule  
kabozantinib

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg ali 80 mg kabozantiniba.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 mg odmerek

28-dnevno pakiranje: 56 kapsul (4 pretisne zgibanke s: 7 x 20 mg kapsulami in 7 x 80 mg kapsulami) za odmerek 100 mg na dan, zaloga za 28 dni.

En 100 mg dnevni odmerek vsebuje kombinacijo ene sive 20 mg kapsule in ene oranžne 80 mg kapsule.

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Za navodila glede dajanja glejte posamezne pretisne zgibanke.

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 25°C.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/890/005 56 kapsul (4 pretisne zgibanke po 7 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 100 mg/dan, zaloga za 28 dni)

**13. ŠTEVILKA SERIJE <, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
odmerek 100 mg/dan

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

**PRETISNA ZGIBANKA 28-DNEVNO PAKIRANJE, odmerek 100 mg (BREZ BLUE-BOXA)**

### 1. IME ZDRAVILA

COMETRIQ 20 mg trde kapsule  
COMETRIQ 80 mg trde kapsule  
kabozantinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg ali 80 mg kabozantiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula  
20 mg in 80 mg  
100 mg odmerok

7 x 20 mg in 7 x 80 mg kapsule (odmerek 100 mg/dan, zaloga za 7 dni). Sestavni del 28-dnevnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

Pakiranje s 100 mg dnevnim odmerkom  
En 100 mg dnevni odmerek vsebuje kombinacijo ene sive 20 mg kapsule in ene oranžne 80 mg kapsule.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Navodilo za uporabo je znotraj zgibanke.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Navodila za dajanje  
Vzemite vse kapsule v eni vrsti vsak dan, brez hrane (bolniki vsaj 2 uri, preden vzamejo kapsule, in 1 uro po tem ne smejo jesti). Zabeležite datum prvega odmerka.

1. Pritisnite na jeziček



2. Odluščite papirno hrbtno plast



3. Kapsule potisnite skozi folijo



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/890/005      56 kapsul (4 pretisne zgibanke po 7 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 100 mg/dan, zaloga za 28 dni)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**PRETISNA ZGIBANKA, odmerek 140 mg**

### 1. IME ZDRAVILA

COMETRIQ 20 mg trde kapsule  
COMETRIQ 80 mg trde kapsule  
kabozantinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg ali 80 mg kabozantiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula  
20 mg in 80 mg  
140 mg odmerek

Pakiranje s 140 mg dnevnim odmerkom  
21 x 20 mg in 7 x 80 mg kapsule (odmerek 140 mg/dan, zaloga za 7 dni)  
En 140 mg dnevni odmerek vsebuje kombinacijo treh sivih 20 mg kapsul in ene oranžne 80 mg kapsule.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Navodilo za uporabo je znotraj zgibanke.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Navodila za dajanje  
Vzemite vse kapsule v eni vrsti vsak dan, brez hrane (bolniki vsaj 2 uri, preden vzamejo kapsule, in 1 uro po tem ne smejo jesti). Zabeležite datum prvega odmerka.

1. Pritisnite na jeziček



2. Odluščite papirno hrbtno plast



3. Kapsule potisnite skozi folijo



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/890/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg  
odmerek 140 mg/dan

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA OVOJNINA ENOTE PAKIRANJA ZA 28 DNI, odmerek 140 mg (VKLJUČNO Z BLUE BOXOM)**

### **1. IME ZDRAVILA**

COMETRIQ 20 mg trde kapsule  
COMETRIQ 80 mg trde kapsule  
kabozantinib

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg ali 80 mg kabozantiniba.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

140 mg odmerek

28-dnevno pakiranje: 112 kapsul (4 pretisne zgibanke z: 21 x 20 mg kapsulami in 7 x 80 mg kapsulami) za odmerek 140 mg na dan, zaloga za 28 dni.

En 140 mg dnevni odmerek vsebuje kombinacijo treh sivih 20 mg kapsul in ene oranžne 80 mg kapsule.

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Za navodila glede dajanja glejte posamezne pretisne zgibanke.

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/890/006 112 kapsul (4 pretisne zgibanje z 21 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 140 mg/dan, zaloga za 28 dni)

**13. ŠTEVILKA SERIJE <, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
odmerek 140 mg/dan

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



## PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

**PRETISNA ZGIBANKA 28-DNEVNO PAKIRANJE, odmerek 140 mg (BREZ BLUE-BOXA)**

### 1. IME ZDRAVILA

COMETRIQ 20 mg trde kapsule  
COMETRIQ 80 mg trde kapsule  
kabozantinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg ali 80 mg kabozantiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula  
20 mg in 80 mg  
140 mg odmerok

21 x 20 mg in 7 x 80 mg kapsule (odmerek 140 mg/dan, zaloga za 7 dni). Sestavni del 28-dnevnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

Pakiranje s 140 mg dnevnim odmerkom  
En 140 mg dnevni odmerek vsebuje kombinacijo treh sivih 20 mg kapsul in ene oranžne 80 mg kapsule.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Navodilo za uporabo je znotraj zgibanke.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Navodila za dajanje  
Vzemite vse kapsule v eni vrsti vsak dan, brez hrane (bolniki vsaj 2 uri, preden vzamejo kapsule, in 1 uro po tem ne smejo jesti). Zabeležite datum prvega odmerka.

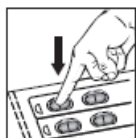
1. Pritisnite na jeziček



2. Odluščite papirno hrbtno plast



3. Kapsule potisnite skozi folijo



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/890/006      112 kapsul (4 pretisne zgibanke po 21 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 140 mg/dan, zaloga za 28 dni)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**COMETRIQ 20 mg trde kapsule**

**COMETRIQ 80 mg trde kapsule**

kabozantinib (S)-malat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo COMETRIQ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo COMETRIQ
3. Kako jemati zdravilo COMETRIQ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila COMETRIQ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo COMETRIQ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo COMETRIQ se uporablja za zdravljenje medularnega raka ščitnice, ki je redka vrsta raka ščitnice in se ga ne da kirurško odstraniti ali pa se je razširil na druge dele telesa.

Zdravilo COMETRIQ lahko upočasni ali ustavi rast medularnega raka ščitnice. Pomaga lahko skrčiti tumorje, povezane s to vrsto raka.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo COMETRIQ

##### Ne jemljite zdravila COMETRIQ

- če ste alergični na kabozantinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila COMETRIQ se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate visok krvni tlak,
- imate drisko,
- ste pred nedavnim izkašljevali krvi ali imeli znatno krvavitev,
- ste imeli v zadnjem mesecu kirurški poseg (ali ga načrtujete), vključno z zobozdravstvenimi posegi,
- ste bili v zadnjih 3 mesecih obsevani,

- imate vnetno bolezen črevesja (na primer Crohnovo bolezen ali ulcerozni kolitis ali divertikulitis),
- so vam povedali, da se je vaš rak razširil na dihala ali požiralnik,
- ste pred kratkim imeli krvni strdek v nogi, možgansko kap ali srčni infarkt,
- jemljete zdravila za nadzor srčnega ritma, imate počasen srčni utrip, težave s srcem ali težave z ravnimi kalcija, kalija ali magnezija v krvi,
- imate hudo jetrno ali ledvično bolezen.

**Če vas kar koli od tega zadeva, to povejte zdravniku.** Morda vas bo treba zdraviti ali pa se bo zdravnik odločil, da spremeni odmerek zdravila COMETRIQ ali zdravljenje ukine. Glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki".

Če jemljete zdravilo COMETRIQ, to povejte svojemu zobozdravniku. Pomembno je, da med zdravljenjem z zdravilom COMETRIQ vzdržujete dobro ustno higieno.

### Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila COMETRIQ se ne priporoča za otroke in mladostnike. Učinki zdravila COMETRIQ pri ljudeh, mlajših od 18 let, niso znani.

### Druga zdravila in zdravilo COMETRIQ

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To je pomembno, ker lahko zdravilo COMETRIQ vpliva na način delovanja nekaterih zdravil. Prav tako lahko tudi nekatera zdravila vplivajo na delovanje zdravila COMETRIQ. To pomeni, da bo morda zdravnik moral prilagoditi odmerek/odmerke, ki jih jemljete.

- Zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, kot so itraconazol, ketokonazol in posakonazol
- Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (antibiotiki), kot so eritromicin, klaritromicin in rifampicin
- Zdravila proti alergijam, kot sta feksofenadin in ranolazin
- Steroidi, ki se uporabljajo za zmanjšanje vnetja ali zdravljenje številnih različnih boleznih imunskega sistema
- Zdravila za zdravljenje epilepsije ali epileptičnih napadov, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital
- Pripravki zeliščnega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki se včasih uporabljajo za zdravljenje depresije ali z depresijo povezanih stanj, kot je tesnoba
- Zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi, kot je varfarin
- Zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali drugih boleznih srca, kot so aliskiren, ambrisentan, dabigatran eteksilat, digoksin, talinolol in tolvaptan
- Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, kot sta saksagliptin in sitagliptin
- Zdravila za zdravljenje protina, kot je kolhicin
- Zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali AIDS-a, kot so ritonavir, maravirok in emtricitabin
- Zdravila za zdravljenje virusnih okužb, kot je efavirenz
- Zdravila za preprečevanje zavrnitve presadka (ciklosporin) in režimi na osnovi ciklosporina pri revmatoidnem artritisu in luskavici

### Peroralni kontraceptivi

Če jemljete zdravilo COMETRIQ med uporabo peroralnih kontraceptivov, so lahko peroralni kontraceptivi neučinkoviti. Zato morate med jemanjem zdravila COMETRIQ in še vsaj 4 mesece po koncu zdravljenja uporabljati tudi pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom ali diafragma).

## Zdravilo COMETRIQ skupaj s hrano

Zdravila COMETRIQ ne smete jemati s hrano. Vsaj 2 uri, preden vzamete odmerek zdravila COMETRIQ, in 1 uro po uporabi tega zdravila ne smete ničesar jesti. Dokler uporabljate zdravilo COMETRIQ, ne jejte živil, ki vsebujejo grenivko, saj lahko zviša ravni zdravila v krvi.

## Nosečnost, dojenje in plodnost

**Med uporabo zdravila COMETRIQ ne smete zanositi.** Če lahko vi ali vaša partnerica zanosite, morate med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po koncu uporabljati ustrezno kontracepcijo. S svojim zdravnikom se posvetujte o metodah kontracepcije, ki so ustrezne med uporabo zdravila COMETRIQ. Glejte poglavje 2.

Zdravniku povejte, če vi ali vaša partnerica zanosite ali načrtujete zanositev med zdravljenjem z zdravilom COMETRIQ.

**PRED uporabo zdravila COMETRIQ se posvetujte z zdravnikom,** če vi ali vaša partnerica po koncu zdravljenja razmišljate o zanositvi ali jo načrtujete. Obstaja možnost, da bo zdravilo COMETRIQ vplivalo na vašo plodnost.

Ženske, ki jemljejo zdravilo COMETRIQ, med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po koncu zdravljenja ne smejo dojeti, saj se lahko kabozantinib in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko in škodujejo otroku.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med vožnjo ali uporabo strojev bodite previdni. Ne pozabite, da lahko zdravljenje z zdravilom COMETRIQ povzroči utrujenost ali šibkost.

## 3. Kako jemati zdravilo COMETRIQ

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

To zdravilo jemljite, dokler se zdravnik ne odloči, da se boste prenehali zdraviti. Če se pojavijo resni neželeni učinki, bo morda zdravnik spremenil odmerek ali zdravljenje ustavil prej, kot je bilo načrtovano. Vaš zdravnik se bo odločil, ali je treba odmerek prilagoditi, zlasti v prvih osmih tednih zdravljenja z zdravilom COMETRIQ.

Zdravilo COMETRIQ jemljite enkrat na dan. Število kapsul, ki jih morate vzeti, je odvisno od odmerka, ki vam je bil predpisan, in je lahko:

- 140 mg (1 oranžna 80 mg kapsula in 3 sive 20 mg kapsule)
- 100 mg (1 oranžna 80 mg kapsula in 1 sive 20 mg kapsula)
- 60 mg (3 sive 20 mg kapsule)

Vaš zdravnik bo določil odmerek, ki je za vas pravilen.

Kapsule so pakirane v pretisne zgibanke, organizirane glede na predpisani odmerek. Vsaka pretisna zgibanka vsebuje dovolj kapsul za vsaj sedem dni (en teden). Kapsule so na voljo kot 28-dnevno pakiranje, ki vsebuje dovolj kapsul za 28 dni v 4 pretisnih zgibankah s kapsulami za sedem dni na vsaki zgibanki.

Vsak dan vzemite vse kapsule v eni vrsti. Več informacij o pretisnih zgibankah, vključno s številom kapsul, ki jih morate vzeti in koliko je vseh kapsul v posamični pretisni zgibanki, je opisanih spodaj v poglavju 6. Da si boste odmerke lažje zapomnili, zapišite datum, ko ste vzeli svoj prvi odmerek, v prostor poleg kapsul. Odstranjevanje kapsul za vaš odmerek:

### 1. Pritisnite na jeziček



### 2. Odlučite papirno hrbtno plast



### 3. Kapsule potisnite skozi folijo



Zdravila COMETRIQ **ne** smete jemati s hrano. Vsaj 2 uri, preden vzamete odmerek zdravila COMETRIQ, in 1 uro po uporabi tega zdravila ne smete ničesar jesti. Kapsule pogoltnite eno za drugo z vodo. Ne odpirajte jih.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila COMETRIQ, kot bi smeli**

Če ste vzeli več zdravila COMETRIQ, kot vam je bilo naročeno, se pogovorite z zdravnikom ali takoj pojdite v bolnišnico s kapsulami in tem navodilom.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo COMETRIQ**

- Če je do naslednjega odmerka še 12 ur ali več, vzemite izpuščen odmerek takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če boste dobili neželene učinke, vam bo zdravnik morda naročil, da jemljete manjše odmerke zdravila COMETRIQ. Vaš zdravnik vam bo morda predpisal tudi druga zdravila za obvladovanje neželenih učinkov.

#### **Zdravniku takoj povejte, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov – morda potrebujete nujno zdravljenje:**

- Simptomi, ki vključujejo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, zaprtost ali zvišano telesno temperaturo. To so lahko znaki perforacije prebavil, luknje, ki se razvije v želodcu ali črevesju in je lahko življenjsko nevarna.
- oteklina, bolečina v dlaneh in stopalih ali kratka sapa.
- rana, ki se ne celi.
- bruhanje ali izkašljevanje krvi, ki je lahko svetlo rdeča ali ima videz mlete kave.
- bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljustih, otekllost ali razjede v ustih, omrtvelost ali občutek teže v čeljustih ali zrahljanje zoba. To so lahko znaki poškodovanja čeljustne kosti (osteonekroze).

- epileptični napadi, glavoboli, zmedenost ali težave s koncentracijo To so lahko znaki bolezni, ki se imenuje sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). RPLS je občasen neželeni učinek (prizadene manj kot 1 od 100 bolnikov).

### **Drugi neželeni učinki vključujejo:**

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- razdražen želodec, vključno z drisko, slabostjo, bruhanjem, zaprtostjo, prebavnimi motnjami in bolečinami v trebuhu
- mehurji, bolečine v dlaneh ali podplatih, izpuščaj ali rdečina kože, suha koža
- zmanjšan apetit, izguba telesne mase, spremenjen občutek za okus
- utrujenost, šibkost, glavobol, omotičnost
- spremenjena barva las (posvetlitev), izpadanje las
- hipertenzija (zvišanje krvnega tlaka)
- rdečina, oteklina ali bolečina v ustih ali žrelu, težave z govorjenjem, hripavost
- spremembe rezultatov krvnih preiskav, ki se uporabljajo za nadziranje splošnega zdravja in jeter, nizke ravni elektrolitov (kot so magnezij, kalcij ali kalij)
- bolečine v sklepih, mišični spazmi
- otekle bezgavke

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba, depresija, zmedenost
- bolečine po vsem telesu, bolečine v prsnem košu ali mišicah, bolečine v ušesih, zvonjenje v ušesih
- šibkost ali zmanjšanje občutenja ali ščemenje v udih
- mrzlica, tresenje
- dehidracija
- vnetje trebuha ali trebušne slinavke
- vnetje ustnic in ustnih koticov
- vnetje lasne korenine, akne, mehurji (na delih telesa, razen dlaneh in stopalih)
- oteklost obraza in drugih delov telesa
- izguba okusa
- hipotenzija (znižanje krvnega tlaka)
- atrijska fibrilacija (hitro in neredno bitje srca)
- posvetlitev kože, luščenje kože, neobičajno bleda koža
- nenormalna rast las
- hemoroidi
- pljučnica
- bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljustih, oteklost ali razjede v ustih, omrtvelost ali občutek teže v čeljustih ali zrahljanje zoba
- zmanjšana aktivnost ščitnice; simptomi lahko vključujejo: utrujenost, zvišanje telesne mase, zaprtost, občutek mrzle in suhe kože
- raztrganje, luknja ali krvavitev v želodcu ali prebavilih, vnetje ali raztrganje zadnjika, krvavitev v pljučih ali sapniku (dihala)
- nenormalne povezave tkiva v sapniku (dihalih), požiralniku ali pljučih
- abscesi (kopičenje gnoja z oteklostjo in vnetjem) v trebuhu ali predelu medenice ali zobeh/dlesnih
- krvni strdki v žilah in pljučih
- možganska kap
- glivične okužbe kože, ust ali spolovil
- rane, ki se slabo celijo
- beljakovine ali kri v urinu, žolčni kamni, boleče odvajanje urina
- zamegljen vid



- zvišanje ravni bilirubina v krvi (kar lahko povzroči zlatenico/porumenelost kože ali beločnic)
- znižana raven beljakovin v krvi

#### **Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri 1 od 100 bolnikov)

- vnetje požiralnika; simptomi lahko vključujejo zgago, bolečine v prsnem košu, siljenje na bruhanje, spremenjeno okušanje, napenjanje, spahovanje in prebavne motnje
- raztrganje ali nenormalne povezave tkiva v prebavilih; simptomi lahko vključujejo hude ali trdovratne bolečine v trebuhu
- okužbe in vnetje pljuč, sesedanje pljuč
- kožne razjede, ciste, rdeče pike na obrazu ali stegnih
- bolečine v obrazu
- spremenjeni rezultati preiskav, s katerimi merijo strjevanje krvi ali krvne celice
- izguba koordinacije mišic, poškodovanje skeletnih mišic
- izguba pozornosti, izguba zavesti, spremembe govora, delirij, nenormalne sanje
- krvni strdki v arterijah
- bolečina v prsih zaradi blokade arterij, hiter srčni utrip
- poškodovanje jeter, odpoved ledvic
- okvara sluha
- vnetje očesa, katarakte
- prenehanje menstruacij, krvavitve iz nožnice
- Stanje, imenovano sindrom posteriorne reverzibilne levkoencefalopatije (RPLS, *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*), znan tudi kot sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) s simptomi, kot so epileptični napadi, glavobol, zmedenost ali težave s koncentracijo

#### **Neznana pogostnost**

- srčni infarkt

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V](#).

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila COMETRIQ**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisni zgibanki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo COMETRIQ**

Zdravilna učinkovina je kabozantinib (S)-malat.

Zdravilo COMETRIQ 20 mg kapsule vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 20 mg kabozantiniba.

Zdravilo COMETRIQ 80 mg kapsule vsebuje kabozantinib (*S*)-malat v količini, ki ustreza 80 mg kabozantiniba.

Druge sestavine zdravila so:

- **Vsebina kapsule:** mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, natrijev karboksimetilškrob, brezvodni koloidni silicijev dioksid in stearinska kislina
- **Ovojnica kapsule:** želatina in titanov dioksid (E171)
  - 20 mg kapsule vsebujejo tudi črni železov oksid (E172)
  - 80 mg kapsule vsebujejo tudi rdeč železov oksid (E172)
- **Črnilo:** šelak, črni železov oksid (E172) in propilenglikol

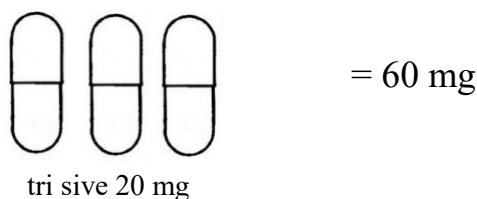
### Izgled zdravila COMETRIQ in vsebina pakiranja

COMETRIQ 20 mg kapsule so sive in imajo na eni strani napis "XL184 20mg".

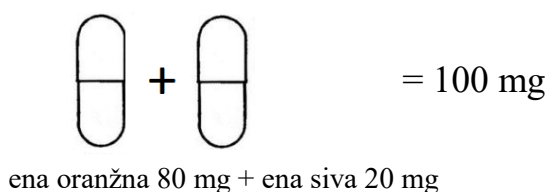
COMETRIQ 80 mg kapsule so oranžne in imajo na eni strani napis "XL184 80mg".

COMETRIQ kapsule so pakirane v pretisne zgibanke, urejene glede na predpisani odmerek. Ena pretisna zgibanika vsebuje dovolj zdravila za 7 dni. Vsaka vrsta pretisne zgibanike vsebuje dnevni odmerek.

Pretisna zgibanika s 60 mg dnevnim odmerkom vsebuje enaindvajset 20 mg kapsul, kar je skupaj 7 dnevnih odmerkov. Vsak dnevni odmerek je v eni vrsti in vsebuje tri 20 mg kapsule:



Pretisna zgibanika s 100 mg dnevnim odmerkom vsebuje sedem 80 mg kapsul in sedem 20 mg kapsul, kar je skupaj 7 dnevnih odmerkov. Vsak dnevni odmerek je v eni vrsti in vsebuje eno 80 mg kapsulo in eno 20 mg kapsulo:



Pretisna zgibanika s 140 mg dnevnim odmerkom vsebuje sedem 80 mg kapsul in enaindvajset 20 mg kapsul, kar je skupaj 7 dnevnih odmerkov. Vsak dnevni odmerek je v eni vrsti in vsebuje eno 80 mg kapsulo in tri 20 mg kapsule:



Zdravilo COMETRIQ kapsule so na voljo tudi kot 28-dnevno pakiranje:

84 kapsul (4 pretisne zgibanke z: 21 x 20 mg) (odmerek 60 mg/dan)

56 kapsul (4 pretisne zgibanke z: 7 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 100 mg/dan)

112 kapsul (4 pretisne zgibanke z: 21 x 20 mg in 7 x 80 mg) (odmerek 140 mg/dan)

Vsako 28-dnevno pakiranje vsebuje dovolj zdravila za 28 dni.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

### **Izdelovalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

### **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Italia**

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

### **България, România**

Ipsen Pharma  
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59,  
clădirea HQ Victoriei, Sector 1,  
010626, București  
Tel: + 40 (021) 231 27 20

### **Latvija**

Ipsen Pharma representative office  
Kalnciema street 33-5  
Riga  
LV 1046  
Tel: +371 67622233

### **Česká republika**

Ipsen Pharma, o.s. Evropská 136/810 CZ-160 00  
Praha 6  
Tel: + 420 242 481 821

### **Lietuva**

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

### **Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

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

### **Magyarország**

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

### **Deutschland, Österreich**

Ipsen Pharma GmbH

### **Nederland**

Ipsen Farmaceutica B.V.

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen EΠE

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

#### **España**

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

#### **France, Hrvatska, Slovenija**

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

#### **Ireland**

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

Taurusavenue 33b  
2132 LS Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **United Kingdom**

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

#### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

#### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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