

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller kabozantinib (*S*)-malat motsvarande 20 mg kabozantinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

De hårda kapslarna är grå med "XL184 20mg" tryckt i svart på huvuddelen av kapseln. Kapseln innehåller ett benvitt till vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

COMETRIQ är indicerat för behandling av vuxna patienter med progressiv, icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidcancer.

Vid ställningstagande till individuell behandling för patienter som är RET- (rearranged during transfection) mutationsnegativ eller där status inte är känt ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre (se viktig information i avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Förskrivning av COMETRIQ ska göras av en läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

Dosering

Den rekommenderade doseringen av COMETRIQ är 140 mg dagligen, i form av en 80 mg orange kapsel och tre 20 mg grå kapslar. Behandlingen bör fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Det bör förväntas att majoriteten av de patienter som behandlas med COMETRIQ kommer att behöva en eller fler dosjusteringar (reduktion och/eller avbrott) på grund av toxicitet. Patienter bör därför övervakas noggrant under behandlingens åtta första veckor (se avsnitt 4.4).

Tillfällig utsättning och/eller dossänkning av COMETRIQ kan krävas för att hantera misstänkta biverkningar. Vid nödvändig dossänkning rekommenderas en minskning till 100 mg dagligen i form av en 80 mg orange kapsel och en 20 mg grå kapsel, och vidare ned till 60 mg dagligen, i form av tre 20 mg grå kapslar.

Utsättning rekommenderas för att hantera toxicitet av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad 3 eller högre eller intolerabel toxicitet av grad 2.

Dossänkning rekommenderas för händelser som, om ihållande, kan bli allvarliga eller oacceptabla.

Då de flesta händelser kan inträffa i ett tidigt skede av behandlingen bör läkaren bedöma patienten noggrant under de första åtta veckorna för att avgöra om dosjusteringar är motiverade. Händelser som i allmänhet har tidig debut inkluderar hypokalcemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertension, palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) och gastrointestinala biverkningar (buk- eller munsmärta, slemhinneinflammation, förstoppning, diarré och kräkningar).

Förekomsten av vissa allvarliga biverkningar (som GI-fistel) kan vara beroende av den kumulativa dosen och uppstå först i ett senare skede i behandlingen.

Om en patient missar en dos ska den missade dosen inte tas om det är mindre än 12 timmar kvar tills nästa dos.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Samtidig behandling med läkemedel som är starka hämmare av CYP3A4 bör användas med försiktighet, och kronisk användning av samtidigt administrerade läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 bör undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Val av ett annat läkemedel för samtidig administrering som har låg eller obefintlig potential att inducera eller hämma CYP3A4 bör övervägas.

Äldre patienter

Ingen specifik dosjustering för användning av kabozantinib i äldre (≥ 65 år) rekommenderas. Emellertid har en trend av ökad frekvens av allvarliga biverkningar i patienter äldre än 75 år observerats.

Etnicitet

Erfarenheten av kabozantinib i icke-vita patienter är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Kabozantinib ska användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Kabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion är den rekommenderade dosen av kabozantinib 60 mg en gång dagligen. Noggrann övervakning av den övergripande säkerheten rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 5.2), eftersom dosjustering eller behandlingsavbrott kan bli nödvändigt. Kabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Nedsatt hjärtfunktion

Det finns begränsade data från patienter med nedsatt hjärtfunktion. Inga specifika doseringsrekommendationer kan ges.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

COMETRIQ är för oral användning. Kapslarna ska sväljas hela och får inte öppnas. Patienterna ska instrueras att avstå från föda minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit COMETRIQ.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosreducering och avbrott i behandlingen förekom hos 79% respektive 72% av de patienter som behandlades med kabozantinib i den pivotala kliniska studien. Hos 41% av patienterna krävdes två dosreduceringar. Mediantiden till den första dosreduceringen var 43 dagar, och till första avbrottet 33 dagar. Noggrann övervakning av patienter rekommenderas därför under behandlingens åtta första veckor (se avsnitt 4.2).

Perforeringar, fistlar och intraabdominella abscesser

Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, och intraabdominella abscesser har observerats med kabozantinib. Patienter som nyligen har genomgått strålbehandling, har inflammatorisk tarmsjukdom (t.ex. Crohns sjukdom, ulcerös kolit, peritonit eller divertikulit), har tumörinfiltration i luftstrupen, bronkerna eller matstrupen, har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi (särskilt när detta är förenat med fördröjd eller ofullständig läkning), har komplikationer från strålbehandling av brösthålan (inklusive mediastinum) bör noggrant utvärderas före insättande av kabozantinib och bör därefter kontrolleras noggrant för symtom på perforeringar och fistlar. Icke-gastrointestinala fistlar bör vid behov uteslutas när mukosit uppstår efter behandlingsstart. Kabozantinib ska sättas ut vid GI-perforation, eller en GI- eller icke-GI-fistel.

Tromboemboliska biverkningar

Fall av venös tromboembolism och arteriell tromboembolism har observerats med kabozantinib. Kabozantinib bör användas med försiktighet i patienter som löper risk för eller som har en historia av sådana biverkningar. Kabozantinib ska sättas ut i patienter som utvecklar en akut hjärtinfarkt eller någon annan kliniskt signifikant arteriell tromboembolisk komplikation.

Blödning

Blödning har observerats med kabozantinib. Patienter med tecken på involvering av tumör i luftstrupen eller bronkerna eller en historia av hemoptys före behandlingsstart bör noggrant utvärderas före insättande av kabozantinib. Kabozantinib bör inte ges till patienter med allvarlig blödning eller nyligen inträffad hemoptys.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användning av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan kabozantinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Sårkomplikationer

Sårkomplikationer har observerats med kabozantinib. Behandlingen ska, om möjligt, avbrytas minst 28 dagar före planerad kirurgi. Beslut om återupptagande av behandling efter kirurgi ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårsläkning. Kabozantinib ska avbrytas i patienter med sårsläkningskomplikationer som kräver läkarvård.

Hypertension

Hypertension har observerats med kabozantinib. Alla patienter ska kontrolleras avseende hypertension och vid behov få vanlig blodtryckssänkande behandling. Vid bestående förhöjning av blodtrycket trots blodtryckssänkande ska dosen reduceras. Kabozantinib ska sättas ut vid allvarlig och ihållande hypertension trots blodtryckssänkande behandling och dosreducering av kabozantinib. Vid hypertonisk kris bör kabozantinib avbrytas.

Osteonekros

Fall av osteonekros i käken har observerats med kabozantinib. En munundersökning bör genomföras före behandlingsstart och regelbundet under pågående behandling. Patienterna bör instrueras i korrekt munhygien. Behandling med kabozantinib bör avbrytas minst 28 dagar före invasiva tandingrepp om så är möjligt. Försiktighet är indicerat i patienter som tar läkemedel associerade med osteonekros i käken, som bifosfonater. Sätt ut kabozantinib i patienter som får osteonekros i käken.

Palmar-plantar erytrodysestesi

Palmar-plantar erythrodysestesi har observerats med kabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med kabozantinib. Kabozantinibbehandlingen bör återupptas med en lägre dos när PPES har åtgärdats till grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har observerats med kabozantinib. Övervaka urinprotein regelbundet under behandling med kabozantinib. Kabozantinib bör sättas ut i patienter som utvecklar nefrotiskt syndrom.

Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom

Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även känt som Posteriort reversibelt Encefalopatisyndrom (PRES), har observerats vid behandling med kabozantinib. Kabozantinibbehandlingen bör sättas ut i patienter med RPLS.

Förlängning av QT-intervall

Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter med en historia av förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Vid användning av kabozantinib ska regelbunden övervakning med on-treatment EKG och elektrolyter (serumkalций, serumkalium, serummagnesium) övervägas. Samtidig behandling med starka hämmare av CYP3A4, som kan öka plasmanivåerna av kabozantinib, ska användas med försiktighet.

CYP3A4-inducerare och -hämmare

Kabozantinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av kabozantinib med den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol medförde en ökning av plasmaexponeringen av kabozantinib. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av kabozantinib tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av kabozantinib med den starka CYP3A4-induceraren rifampicin medförde en minskning av plasmaexponeringen av kabozantinib. Därför bör kronisk administrering av ämnen med starkt CYP3A4-inducerande effekt tillsammans med kabozantinib undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.5)

P-glykoproteinsubstrat

Kabozantinib var en hämmare ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) men inte ett substrat av P-glykoprotein (P-gp)-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan kabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienterna ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med kabozantinib.

MRP2-hämmare

Administration av MRP2-hämmare kan resultera i öknningar av plasmakoncentrationerna av kabozantinib. Därför ska försiktighet iaktas vid samtidig användning av MRP2-hämmare (t.ex. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på kabozantinib

CYP3A4-hämmare och inducerare

Administrering av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg dagligen i 27 dagar) till friska frivilliga försökspersoner minskade kabozantinibclearance (med 29%) och ökade plasmaexponeringen vid engångsdos av kabozantinib (AUC) med 38%. Därför ska samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) med kabozantinib hanteras med försiktighet.

Administrering av den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg dagligen i 31 dagar) till friska frivilliga försökspersoner ökade kabozantinibs clearance (4,3 gånger) och minskade plasmaexponeringen vid engångsdos av kabozantinib (AUC) med 77%. Kronisk samtidig

administrering av potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturläkemedel som innehåller johannesört [*Hypericum perforatum*]) med kabozantinib ska därför undvikas.

Medel som förändrar pH i magsäcken

Samtidig administrering av protonpumpshämmaren esomeprazol (40 mg dagligen under 6 dagar) och en enkel dos på 100 mg kabozantinib till friska frivilliga resulterade inte i några kliniskt signifikanta effekter på plasmaexponeringen av kabozantinib (AUC). Ingen dosjustering är indicerad när medel som förändrar pH i magsäcken (bl.a. protonpumpshämmare, H₂-receptorantagonister och antacida) ges samtidigt med kabozantinib.

MRP2-hämmare

In vitro-data visar att kabozantinib är ett substrat av MRP2. Därför kan administration av MRP2-hämmare resultera i öknings av plasmakoncentrationerna av kabozantinib.

Sekvestreringsmedel för gallsalt

Sekvestreringsmedel för gallsalt såsom kolestyramin och cholestagel kan interagera med kabozantinib och kan påverka absorptionen (eller reabsorptionen) vilket medför potentiellt minskad exponering (se avsnitt 5.2). Den kliniska betydelsen av dessa potentiella interaktioner är okänd.

Effekten av kabozantinib på andra läkemedel

Effekten av kabozantinib på farmakokinetiken hos kontraceptiva steroider har inte undersökts.

Eftersom opåverkad kontraceptiv effekt inte kan garanteras rekommenderas en ytterligare kontraceptiv metod, exempelvis en barriärmetod.

På grund av kabozantinibs höga plasmaproteinbindningsgrad (avsnitt 5.2) kan interaktion med warfarin vara möjlig genom bortträngning från bindningsställen ("displacement"). I händelse av en sådan kombination, bör INR-värdet övervakas.

P-glykoproteinsubstrat

Kabozantinib var en hämmare (IC₅₀ = 7,0 µM) men inte ett substrat av P-glykoprotein (P-gp)-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan kabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienterna ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med kabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste tillrådas att undvika graviditet medan de tar kabozantinib. Kvinnliga partner till manliga patienter som tar kabozantinib måste också undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partner under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Eftersom orala preventivmedel möjligen inte anses vara ett "effektivt preventivmedel", bör de användas tillsammans med en annan metod, exempelvis en barriärmetod (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Inga studier av kabozantinib under graviditet har utförts. Djurstudier har uppvisat embryofetala och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Kabozantinib bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med kabozantinib.

Amning

Det är okänt om kabozantinib och/eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för skada på barnet ska mödrar avbryta amningen vid behandling med kabozantinib och undvika amning i minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats.

Fertilitet

Data på human fertilitet saknas. Baserat på icke-kliniska säkerhetsdata kan manlig och kvinnlig fertilitet nedsättas av behandling med kabozantinib (se avsnitt 5.3). Både män och kvinnor bör rådas att söka rådgivning och överväga fertilitetsbevarande åtgärder före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kabozantinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som trötthet och svaghet har förknippats med kabozantinib. Därför ska patienter rekommenderas att iakta försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste allvarliga biverkningarna förknippade med kabozantinib är lunginflammation, slemhinneinflammation, hypokalcemi, dysfagi, uttorkning, lungemboli och hypertoni. De vanligaste biverkningarna oavsett grad (som upplevdes av minst 20% av patienterna) inkluderade diarré, PPES, viktnedgång, minskad aptit, illamående, trötthet, smakförändringar, förändrad hårfärg, hypertoni, stomatit, förstoppning, kräkningar, slemhinneinflammation, asteni, hypokalcemi och dysfoni.

De vanligaste laboratorieavvikelserna var ökat aspartataminotransferas (ASAT), ökat alaninaminotransferas (ALAT), ökat alkaliskt fosfatase (ALP), lymfopeni, hypokalcaemi, neutropeni, trombocytopeni, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypomagnesemi och hypokalemi.

Biverkningstabell

Biverkningarna är listade i tabell 1 efter organsystemklass i MedDRA-systemet och efter frekvenskategori. Frekvenserna baseras på samtliga grader och definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som har rapporterats med kabozantinib

| MedDRA-organsystemklass | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$) | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------|---|--|--|---------------------|
| Infektioner och infestationer | | abscess (inklusive invärtes, hud, tänder), lunginflammation, follikulit, svampinfektion (inklusive hud, oral, genital) | aspergillom | |
| Endokrina systemet | | hypotyreoos | | |
| Metabolism och nutrition | minskad aptit, hypokalcemi, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypokalemi, hypomagnesemi | dehydrering, hypoalbumeni | | |
| Psykiska störningar | | ångest, depression, förvirringstillstånd | onormala drömmar, delirium | |

| MedDRA- organsystemklass | Mycket vanliga (≥1/10) | Vanliga (≥1/100 till <1/10) | Mindre vanliga (≥1/1,000 till <1/100) | Ingen känd frekvens |
|---|---|---|--|---|
| Centrala och perifera nervsystemet | dysgeusi, huvudvärk, yrsel | cerebrovaskulär händelse, perifer neuropati, parestesi, ageusi, tremor | ataxi, störd uppmärksamhet, hepatisk encefalopati, medvetlöshet, talsvårigheter, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom | |
| Ögon | | dimsyn | katarakt, konjunktivit | |
| Öron och balansorgan | | öronvärk, tinnitus | hörselnedsättning | |
| Hjärtat | | förmaksflimmer | angina pectoris, supraventrikulär takykardi | hjärtinfarkt |
| Blodkärl | hypertoni | hypotoni, venös trombos, blekhet, kalla händer och fötter | arteriell trombos | aneurysmer och arteriella dissektioner |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | dysfoni, orofaryngeal smärta | icke- gastrointestinala fistlar (inklusive i luftrören, i pneumomediastinum och trakeo- esofagala), lungemboli, blödningar i andningsvägarna (inklusive pulmonella, bronkiella, trakeala), aspirationspneumoni | atelektas, svalgödem, pneumonit | |
| Magtarmkanalen | diarré, illamående, stomatit, förstoppning, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, dysfagi, glossodyn | gastrointestinal perforation, gastrointestinal blödning, pankreatit, hemorrojder, analfissur, anal inflammation, keilit | gastrointestinal fistel, esofagit | |
| Lever och gallvägar | | kolelitis | | |
| Hud och subkutan vävnad | palmar-plantar erytrodysestesi, förändrad hårfärg, hudutslag, hudtorrhet, alopeci, erytem | hyperkeratos, acne, blåsor, onormal hårväxt, exfoliation, hypopigmentering | hudsår, telangiektasi | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | artralgi, muskelspasmer, smärta i extremitet | muskuloskeletal bröstsmärta, osteonekros i käken | rabdomyolys | |

| MedDRA- organsystemklass | Mycket vanliga (≥1/10) | Vanliga (≥1/100 till <1/10) | Mindre vanliga (≥1/1,000 till <1/100) | Ingen känd frekvens |
|---|---|--|---|---------------------------|
| Njurar och urinvägar | | proteinuri, dysuri, hematuri | akut njursvikt | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | | amenorré, vaginal blödning | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | trötthet, slemhinneinflammation, asteni | försämrad sår läkning, frossa, ansiktsödem | cysta, ansiktssmärta, lokaliserat ödem | |
| Undersökningar | vikt nedgång, förhöjda serumkoncentrationer av ALAT, ASAT, och ALP, förhöjt LDH och TSH i blod, lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni | förhöjt kreatininfosfokinas i blod | förkortad aktiverad partiell tromboplastintid, ökade eosinofiler ökade, trombocyter | |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett TSH (tyreoideastimulerande hormon)-värde över det normala efter första dosen observerades hos 57% av patienterna på kabozantinib kontra 19% av patienterna på placebo (oavsett utgångsvärden). Nittiotvå procent av patienterna i kabozantinibarmen hade tyreoidektomi i anamnesen och 89% tog sköldkörtelhormoner före den första dosen.

En ökning från baseline i korrigerat QT-intervall enligt Fridericia (QTcF) på 10 - 15 ms på dag 29 (men inte på dag 1) efter påbörjad kabozantinibbehandling (med en dos på 140 mg dagligen) observerades i en kontrollerad klinisk studie i cancerpatienter. Denna effekt var inte förknippad med en förändring i hjärtvägens form eller nya rytmer. Inga patienter som behandlades med kabozantinib hade ett QTcF-intervall >500 ms.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling tillgänglig i händelse av överdosering av kabozantinib och möjliga överdoseringssymtom har inte fastställts.

I händelse av misstänkt överdos ska kabozantinib sättas ut och understödande behandling sättas in. Metabola kliniska laboratorievärden bör kontrolleras minst en gång i veckan eller när så bedöms kliniskt lämpligt för att bedöma eventuella trendförändringar. Biverkningar som förknippas med överdos ska behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatikum, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE26

Verkningsmekanism

Kabozantinib är en liten molekyl som hämmar flera receptortyrosinkinaser (RTK) inblandade i tumörtillväxt och angiogenes, patologisk benremodellering och metastasutveckling av cancer.

Kabozantinib utvärderades med avseende på dess hämmande aktivitet mot en mängd olika kinaser och identifierades som en hämmare av MET- (hepatocytillväxtfaktor) och VEGF- (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) receptorerna. Dessutom hämmar kabozantinib andra tyrosinkinaser, inklusive RET, GAS6-receptorn (AXL), stamcellsfaktorreceptorn (KIT) och Fms-liknande tyrosinkinasa-3 (FLT3).

Farmakodynamisk effekt

Kabozantinib uppvisade dosrelaterad inhibering av tumörtillväxt, regression, och/eller inhiberad metastasering i ett brett spektrum av prekliniska tumörmodeller.

Kabozantinib befanns vara effektivt i patienter med medullär tyreoideacancer med vildtyp- eller RET-mutation.

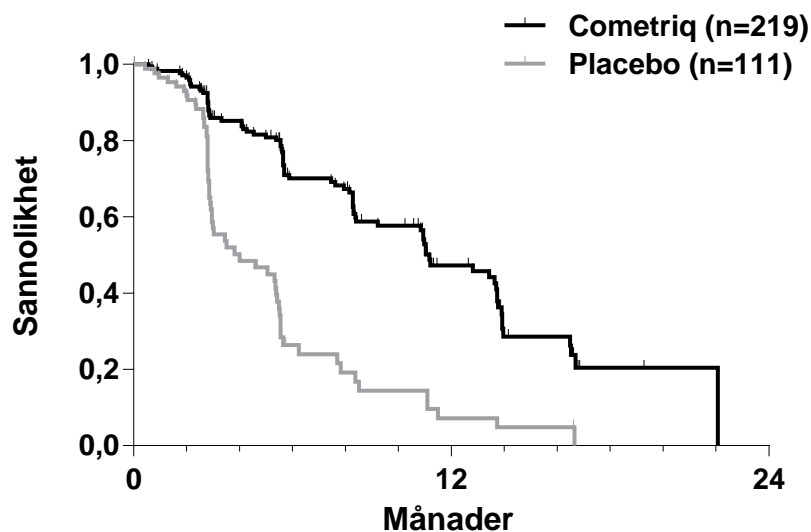
Kliniska data i medullär tyreoideacancer

En randomiserad, dubbelblind multicenterstudie som jämförde kabozantinib (N = 219) med placebo (N = 111) genomfördes i patienter med inoperabel lokalt avancerad eller metastaserande MTC och dokumenterad radiologisk sjukdomsprogression inom 14 månader före inträdet i studien. Det primära målet var att jämföra progressionsfri överlevnad (PFS) i patienter som fick kabozantinib kontra patienter som fick placebo. De sekundära målen var att jämföra total objektiv svarsfrekvens (ORR) och total överlevnad (OS). Centraliserad, oberoende, blindad granskning av bilddata användes vid utvärderingen av PFS och ORR. Patienterna behandlades till sjukdomsprogression eller till oacceptabel toxicitet.

Resultaten från PFS-analysen baserad på RECIST-bedömningen i den centrala granskningen visade en statistiskt signifikant skillnad i PFS-duration med kabozantinib jämfört med placebo: mediandurationen var 11,2 månader för patienter i kabozantinibarmen kontra 4,0 månader för patienter i placeboarmen (stratified hazard ratio [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; Figur 1). PFS-resultaten var konsekventa över alla baseline- och demografiska subgrupper som utvärderades, inklusive tidigare behandling med tyrosinkinashämmare (som kan ha bestått av ämnen med riktad verkan mot banor som motverkar angiogenes), RET-mutationsstatus (inklusive patienter som dokumenterats inte lida av RET-mutationer), tidigare cancerbehandling eller strålbehandling eller befintliga skelettmetastaser.

ORR var 27,9% och 0% för patienter i kabozantinibarmen respektive placeboarmen ($p < 0,0001$; Tabell 2). Mediandurationen för objektiv respons var 14,6 månader (95% CI: 11,1, 17,5) för patienter i kabozantinibarmen.

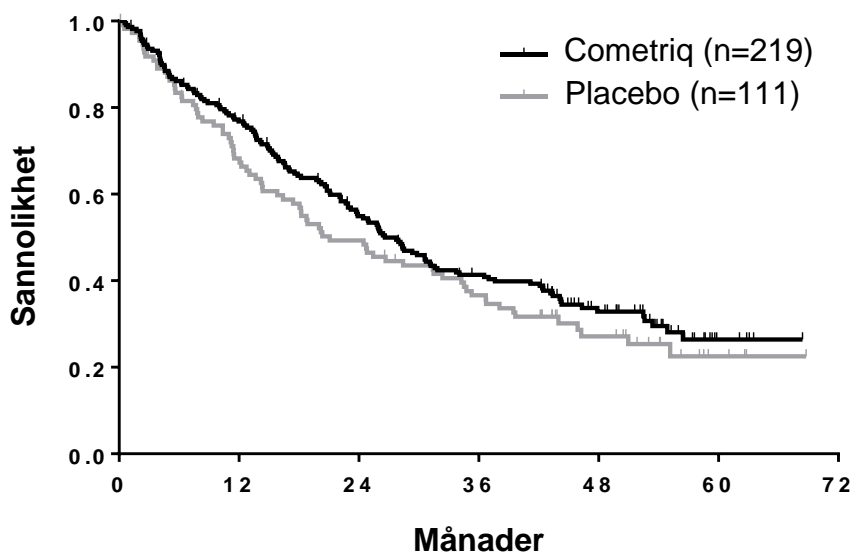
Figur 1: Kaplan Meier-diagram över progressionsfri överlevnad



| Antal patienter i riskzonen | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Månad | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 |
| Cometriq | 219 | 121 | 78 | 55 | 31 | 12 | 2 | 1 |
| Placebo | 111 | 35 | 11 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 |

Den slutliga analysen av OS utfördes efter att 218 händelser (dödsfall) inträffat och visar på en trend av ökad medianöverlevnad på 5,5 månader i kaboantinibarmen: median (månader) 26,6 för kaboantinib jämfört med 21,1 för placebo (HR = 0,85 [95% konfidensintervall: 0,64, 1,12], p-värde = 0,2409).

Figur 2: Kaplan Meier-diagram över total överlevnad



Tabell 2: Sammanfattning av de viktigaste effektresultaten

| | Kabozantinib | Placebo |
|--|-------------------------------------|---------------------------|
| Medianvärde, progressionsfri överlevnad | 11,2 månader | 4,0 månader |
| | HR: 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001 | |
| Medianvärde, total överlevnad | 26,6 månader | 21,1 månader |
| | HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409 | |
| Total objektiv svarsfrekvens^a (95% CI) | 27,9% (21,9%, 34,5%) | 0% |
| | p <0,0001 | |
| Svarsduration; median (95% CI) | 14,6 månader (11,1, 17,5) | - |
| Sjukdomskontroll^b (95% CI) | 55,3% (48,3%, 62,2%) | 13,5% (7,6%, 21,6%) |
| Kalcitoninrespons^a | 47% (49/104) ^c | 3% (1/40) ^c |
| CEA (carcinoembryonalt antigen)-respons^a | 33% (47/143) ^c | 2% (1/55) ^c |

^a Respons = CR + PR

^b Sjukdomskontroll = SD+ ORR

^c Avser de patienter som gick att utvärdera avseende respons

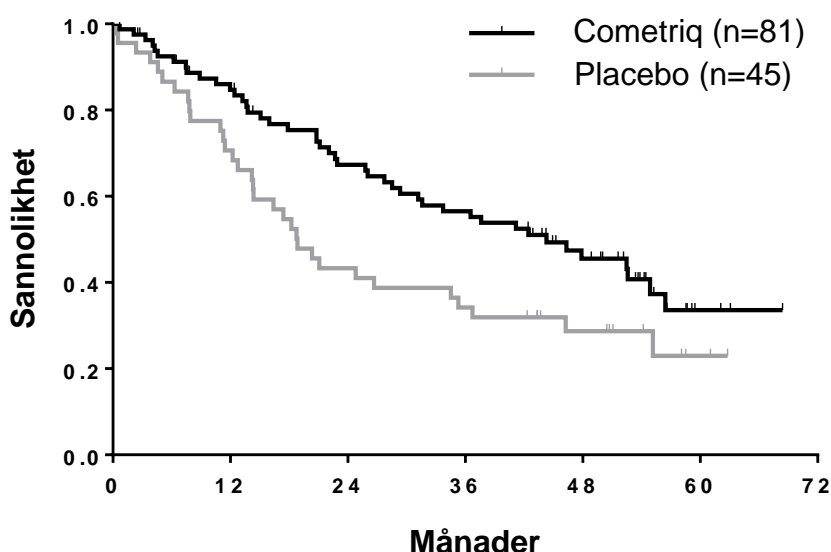
RET-mutationsstatus

Av de 215 patienterna med tillräckliga data för att bedöma mutationsstatus klassificerades 78,6% (n=169) som *RET*-mutationspositiva (av vilka 126 var positiva för M918T-mutationen), och 21,4% (n=46) som *RET*-mutationsnegativa. För ytterligare 115 patienter gick inte *RET*-mutationsstatus att fastställa eller var oklar. Alla tre subgrupperna uppvisade förhöjt PFS i kabozantinibarmen jämfört med placeboarmen (HR på 0,23, 0,53 respektive 0,30 för den *RET*-mutationspositiva, -negativa och okända subgruppen). Objektiva svarsfrekvenser i dessa subgrupper var generellt konsekventa med PFS-resultaten: den *RET*-positiva, *RET*-negativa och okända subgruppen uppvisade tumorsvarsfrekvenser på 32%, 22% respektive 25%.

Ytterligare genetisk analys påvisade somatiska tumörmutationer i *HRAS*, *KRAS* eller *NRAS* hos en liten del av patienterna. Dessa patienter (n=16) uppvisade signifikant förlängning av PFS (HR 0,15) och en objektiv svarsfrekvens på 31%. *RET*-mutationsnegativa patienter utan tecken på RAS-mutation (n=33) uppvisade en minskad PFS-nytta på kabozantinib (HR på 0,87) och en lägre svarsfrekvens på 18% jämfört med andra mutationssubgrupper.

En signifikant förbättring av OS observerades i undergruppen *RET* M918T-mutationspositiva patienter (n=81/219 kabozantinibarmen): 44,3 månader i kabozantinibarmen jämfört med 18,9 månader i placeboarmen (HR = 0,60, p = 0,0255). Ingen förbättring av OS förekom i de *RET* M918T-negativa och okända undergrupperna.

Figur 3: Kaplan-Meier-analys av OS hos patienter med en *RET* M918T-mutation



Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för kabozantinib i en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna solida tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs .

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering av kabozantinib nås maximal plasmakoncentration vid 2 till 5 timmar efter dosering. Plasma-koncentrationstidsprofiler visar en andra absorptionstopp ungefär 24 timmar efter administrering, vilket tyder på att kabozantinib kan genomgå enterohepatisk recirkulation.

Upprepad daglig dosering av 140 mg kabozantinib i 19 dagar resulterade i en ungefärlig 4- till 5-faldig ackumulering av kabozantinib (baserat på AUC) jämfört med administrering av en enda dos. Steady state uppnås från ungefär dag 15.

En fettrik måltid ökade måttligt C_{max} och AUC (41% respektive 57%) jämfört med fastande mage i friska frivilliga försökspersoner som tog en enda peroral dos 140 mg kabozantinib. Det finns ingen information om den exakta effekten av matintag 1 timme efter administrering av kabozantinib.

Distribution

Kabozantinib är starkt proteinbundet *in vitro* i humanplasma ($\geq 99,7\%$). Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) modellen, är distributionsvolymen (V/F) cirka 349 l (SE: $\pm 2,73\%$).

Proteinbindningen var oförändrad hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

Kabozantinib metaboliserades *in vivo*. Fyra metaboliter observerades i plasma vid exponeringar (AUC) större än 10% av moderföreningen: XL184-N-oxid, XL184 amid-spjälkningsprodukt, XL184-monohydroxisulfat, och 6-desmetylamid-spjälkningsprodukt-sulfat. Två icke-konjugerade metaboliter (XL184-N-oxid och XL184 amid-spjälkningsprodukt) som har <1% av moderföreningen kabozantinibs målriktade kinasinhiberingspotens står för vardera <10% av den totala läkemedelsrelaterade plasmaexponeringen.

Kabozantinib är ett substrat för CYP3A4-metabolism *in vitro* i egenskap av en neutraliserande antikropp mot CYP3A4-inhiberad bildning av metabolit XL184 N-oxid med >80% i en NADPH-katalyserad humanlevermikrosomal (HLM) inkubering. Däremot hade neutraliserande antikroppar mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1 ingen effekt på bildningen av kabozantinibs metaboliter. En neutraliserande antikropp mot CYP2C9 uppvisade en minimal effekt på kabozantinibs metabolitbildning (dvs en minskning på <20%).

Eliminering

Plasmahalveringstiden för kabozantinib i engångsdosstudier i friska frivilliga försökspersoner är cirka 120 timmar. Genomsnittlig clearance (CL/F) vid steady-state i cancerpatienter uppskattades till 4,4 l/h i en populations PK-analys. Inom en samlingsperiod på 48 dagar efter en engångsdos ¹⁴C-kabozantinib i friska frivilliga försökspersoner utsöndrades cirka 81% av den totala administrerade radioaktiviteten, varav 54% i avföring och 27% i urin.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt njurfunktion tyder på att förhållandet mellan geometriska LS-medelvärden för plasma-kabozantinib, C_{max} och AUC_{0-inf} var 19% och 30% högre för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (90% CI för C_{max} 91,60% till 155,51%, AUC_{0-inf} 98,79% till 171,26%) och 2% och 6-7% högre (90% CI för C_{max} 78,64% till 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% till 140,11%), för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt leverfunktion visar att exponeringen (AUC_{0-inf}) ökade med 81% och 63% hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, respektive (90% CI för AUC_{0-inf}: 121,44% till 270,34% för lätt och 107,37% till 246,67% måttligt). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

Etnicitet

Inga data finns tillgängliga för att avgöra eventuella etnicitetsbaserade skillnader i PK.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande effekter har inte setts hos människa, men har setts i exponeringar nära klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

I upp till 6 månader långa studier av toxicitet med upprepad dosering i råttor och hundar var målorganen magtarmkanalen, benmärgen, lymfoida vävnader, njure, binjure och vävnader i reproduktionsorganen. NOAEL (nivå utan observerade skadliga effekter) för dessa fynd var lägre än mänskliga kliniska exponeringsnivåer vid avsedd terapeutisk dos.

Kabozantinib har inte uppvisat någon mutagen eller klastogen potential i en standarduppsättning genotoxiska tester. Kabozantinibs cancerogena potential har utvärderats i två arter: rasH2-transgena möss och Sprague-Dawleyråttor. I den 2 år långa karcinogenicitetsstudien på råttor bestod de kabozantinibrelaterade neoplastiska fynden av en ökad incidens av godartad feokromocytom, ensamt eller i kombination med malign feokromocytom/komplex malign feokromocytom, i binjuremärgen hos båda könen vid exponeringar långt under den avsedda exponeringen hos människa. Den kliniska relevansen av de neoplastiska förändringarna som observerats i råttor är osäker, men är troligen låg. Kabozantinib var inte cancerogen i rasH2 musmodell vid en något högre exponering än den avsedda humana terapeutiska exponeringen.

I fertilitetsstudier i råttor observerades minskad fertilitet i både hanar och honor. Vidare observerades hypospermatogenes hos hanhundar vid exponeringsnivåer under kliniska exponeringsnivåer för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Embryofetala utvecklingsstudier utfördes på råtta och kanin. Hos råttor orsakade kabozantinib postimplantationsförlust, fetalt ödem, gomspalt/kluven läpp, dermal aplasi och böjd eller rudimentär svans. Hos kaniner gav kabozantinib upphov till fetala mjukdelsförändringar (minskad mjältstorlek, liten eller saknad mellanliggande lunglob) och ökade den totala förekomsten av fostermissbildningar. NOAEL för embryo-fetal toxicitet och teratogena fynd understeg de kliniska exponeringsnivåerna för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Juvenila råttor (jämförbart med en >2 år gammal pediatrik population) som gavs kabozantinib uppvisade ökade WBC-parametrar, minskad hematopoes, pubescent/omogt kvinnligt reproduktionssystem (utan fördröjd vaginal öppning), tandabnormaliteter, minskat benmineralinnehåll och täthet, leverpigmentering och gallgångshyperplasi. Fynden i livmoder/äggstockar och minskad hematopoes tycks vara övergående, medan effekterna på benparametrar samt leverpigmentering kvarstod. Bedömning i juvenila råttor (jämförbart med en <2 år gammal pediatrik population) har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Natriumstärkelseglykolat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Stearinsyra

Kapselhölje

Gelatin
Svart järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PCTFE-aluminiumblister med baksida av aluminiumfolie, förseglad i en värmeförseglad förpackning av kartong.

Varje blisterkarta innehåller:
21 kapslar om 20 mg (60 mg/daglig dos ger 7 dagar)

28-dagarsförpackning:
84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg/daglig dos ger 28 dagar)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapslar (60 mg daglig dos ger 7 dagar)
EU/1/13/890/004 84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg daglig dos ger 28 dagar)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 21 mars 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 21 februari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg, hårda kapslar

COMETRIQ 80 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller kabozantinib (*S*)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg kabozantinib. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

De hårda kapslarna är grå med "XL184 20mg" tryckt i svart på huvuddelen av kapseln. Kapseln innehåller ett benvitt till vitt pulver.

De hårda kapslarna är orange med "XL184 80mg" tryckt i svart på huvuddelen av kapseln. Kapseln innehåller ett benvitt till vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

COMETRIQ är indicerat för behandling av vuxna patienter med progressiv, icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidcancer.

Vid ställningstagande till individuell behandling för patienter som är RET- (rearranged during transfection) mutationsnegativ eller där status inte är känt ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre (se viktig information i avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Föreskrivning av COMETRIQ ska göras av en läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

Dosering

Den rekommenderade doseringen av COMETRIQ är 140 mg dagligen, i form av en 80 mg orange kapsel och tre 20 mg grå kapslar. Behandlingen bör fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Det bör förväntas att majoriteten av de patienter som behandlas med COMETRIQ kommer att behöva en eller fler dosjusteringar (reduktion och/eller avbrott) på grund av toxicitet. Patienter bör därför övervakas noggrant under behandlingens åtta första veckor (se avsnitt 4.4).

Tillfällig utsättning och/eller dossänkning av COMETRIQ kan krävas för att hantera misstänkta biverkningar. Vid nödvändig dossänkning rekommenderas en minskning till 100 mg dagligen i form av en 80 mg orange kapsel och en 20 mg grå kapsel, och vidare ned till 60 mg dagligen, i form av tre 20 mg grå kapslar.

Utsättning rekommenderas för att hantera toxicitet av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad 3 eller högre eller intolerabel toxicitet av grad 2.

Dossänkning rekommenderas för händelser som, om ihållande, kan bli allvarliga eller oacceptabla.

Då de flesta händelser kan inträffa i ett tidigt skede av behandlingen bör läkaren bedöma patienten noggrant under de första åtta veckorna för att avgöra om dosjusteringar är motiverade. Händelser som i allmänhet har tidig debut inkluderar hypokalcemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertension, palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) och gastrointestinala biverkningar (buk- eller munsmärta, slemhinneinflammation, förstoppning, diarré och kräkningar).

Förekomsten av vissa allvarliga biverkningar (som GI-fistel) kan vara beroende av den kumulativa dosen och uppstå först i ett senare skede i behandlingen.

Om en patient missar en dos ska den missade dosen inte tas om det är mindre än 12 timmar kvar tills nästa dos.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Samtidig behandling med läkemedel som är starka hämmare av CYP3A4 bör användas med försiktighet, och kronisk användning av samtidigt administrerade läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 bör undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Val av ett annat läkemedel för samtidig administrering som har låg eller obefintlig potential att inducera eller hämma CYP3A4 bör övervägas.

Äldre patienter

Ingen specifik dosjustering för användning av kabozantinib i äldre (≥ 65 år) rekommenderas. Emellertid har en trend av ökad frekvens av allvarliga biverkningar i patienter äldre än 75 år observerats.

Etnicitet

Erfarenheten av kabozantinib i icke-vita patienter är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Kabozantinib ska användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Kabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion är den rekommenderade dosen av kabozantinib 60 mg en gång dagligen. Noggrann övervakning av den övergripande säkerheten rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 5.2), eftersom dosjustering eller behandlingsavbrott kan bli nödvändigt. Kabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Nedsatt hjärtfunktion

Det finns begränsade data från patienter med nedsatt hjärtfunktion. Inga specifika doseringsrekommendationer kan ges.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

COMETRIQ är för oral användning. Kapslarna ska sväljas hela och får inte öppnas. Patienterna ska instrueras att avstå från föda minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit COMETRIQ.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosreducering och avbrott i behandlingen förekom hos 79% respektive 72% av de patienter som behandlades med kabozantinib i den pivotala kliniska studien. Hos 41% av patienterna krävdes två dosreduceringar. Mediantiden till den första dosreduceringen var 43 dagar, och till första avbrottet 33 dagar. Noggrann övervakning av patienter rekommenderas därför under behandlingens åtta första veckor (se avsnitt 4.2).

Perforeringar, fistlar och intraabdominella abscesser

Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, och intraabdominella abscesser har observerats med kabozantinib. Patienter som nyligen har genomgått strålbehandling, har inflammatorisk tarmsjukdom (t.ex. Crohns sjukdom, ulcerös kolit, peritonit eller divertikulit), har tumörinfiltration i luftstrupen, bronkerna eller matstrupen, har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi (särskilt när detta är förenat med fördröjd eller ofullständig läkning), har komplikationer från strålbehandling av brösthålan (inklusive mediastinum) bör noggrant utvärderas före insättande av kabozantinib och bör därefter kontrolleras noggrant för symtom på perforeringar och fistlar. Icke-gastrointestinala fistlar bör vid behov uteslutas när mukosit uppstår efter behandlingsstart. Kabozantinib ska sättas ut vid GI-perforation, eller en GI- eller icke-GI-fistel.

Tromboemboliska biverkningar

Fall av venös tromboembolism och arteriell tromboembolism har observerats med kabozantinib. Kabozantinib bör användas med försiktighet i patienter som löper risk för eller som har en historia av sådana biverkningar. Kabozantinib ska sättas ut i patienter som utvecklar en akut hjärtinfarkt eller någon annan kliniskt signifikant arteriell tromboembolisk komplikation.

Blödning

Blödning har observerats med kabozantinib. Patienter med tecken på involvering av tumör i luftstrupen eller bronkerna eller en historia av hemoptys före behandlingsstart bör noggrant utvärderas före insättande av kabozantinib. Kabozantinib bör inte ges till patienter med allvarlig blödning eller nyligen inträffad hemoptys.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användning av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan kabozantinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Sårkomplikationer

Sårkomplikationer har observerats med kabozantinib. Behandlingen ska, om möjligt, avbrytas minst 28 dagar före planerad kirurgi. Beslut om återupptagande av behandling efter kirurgi ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårhäkning. Kabozantinib ska avbrytas i patienter med sårhäkningskomplikationer som kräver läkarvård.

Hypertension

Hypertension har observerats med kabozantinib. Alla patienter ska kontrolleras avseende hypertension och vid behov få vanlig blodtryckssänkande behandling. Vid bestående förhöjning av blodtrycket trots blodtryckssänkande ska dosen reduceras. Kabozantinib ska sättas ut vid allvarlig och ihållande hypertension trots blodtryckssänkande behandling och dosreducering av kabozantinib. Vid hypertensiv kris bör kabozantinib avbrytas.

Osteonekros

Fall av osteonekros i käken har observerats med kabozantinib. En munundersökning bör genomföras före behandlingsstart och regelbundet under pågående behandling. Patienterna bör instrueras i korrekt munhygien. Behandling med kabozantinib bör avbrytas minst 28 dagar före invasiva tandingrepp om

så är möjligt. Försiktighet är indicerat i patienter som tar läkemedel associerade med osteonekros i käken, som bifosfonater. Sätt ut kabozantinib i patienter som får osteonekros i käken.

Palmar-plantar erytrodysestesi

Palmar-plantar erytrodysestesi har observerats med kabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med kabozantinib. Kabozantinibbehandlingen bör återupptas med en lägre dos när PPES har åtgärdats till grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har observerats med kabozantinib. Övervaka urinprotein regelbundet under behandling med kabozantinib. Kabozantinib bör sättas ut i patienter som utvecklar nefrotiskt syndrom.

Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom

Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även känt som Posterioert reversibelt Encefalopatisyndrom (PRES), har observerats vid behandling med kabozantinib. Kabozantinibbehandlingen bör sättas ut i patienter med RPLS.

Förlängning av QT-intervall

Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter med en historia av förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Vid användning av kabozantinib ska regelbunden övervakning med on-treatment EKG och elektrolyter (serumkalций, serumkalium, serummagnesium) övervägas. Samtidig behandling med starka hämmare av CYP3A4, som kan öka plasmanivåerna av kabozantinib, ska användas med försiktighet.

CYP3A4-inducerare och -hämmare

Kabozantinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av kabozantinib med den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol medförde en ökning av plasmaexponeringen av kabozantinib. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av kabozantinib tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av kabozantinib med den starka CYP3A4-induceraren rifampicin medförde en minskning av plasmaexponeringen av kabozantinib. Därför bör kronisk administrering av ämnen med starkt CYP3A4-inducerande effekt tillsammans med kabozantinib undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.5)

P-glykoproteinsubstrat

Kabozantinib var en hämmare ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) men inte ett substrat av P-glykoprotein (P-gp)-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan kabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienterna ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med kabozantinib.

MRP2-hämmare

Administration av MRP2-hämmare kan resultera i öknningar av plasmakoncentrationerna av kabozantinib. Därför ska försiktighet iaktas vid samtidig användning av MRP2-hämmare (t.ex. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på kabozantinib

CYP3A4-hämmare och inducerare

Administrering av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg dagligen i 27 dagar) till friska frivilliga försökspersoner minskade kabozantinibclearance (med 29%) och ökade plasmaexponeringen vid engångsdos av kabozantinib (AUC) med 38%. Därför ska samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) med kabozantinib hanteras med försiktighet.

Administrering av den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg dagligen i 31 dagar) till friska frivilliga försökspersoner ökade kabozantinibs clearance (4,3 gånger) och minskade plasmaexponeringen vid engångsdos av kabozantinib (AUC) med 77%. Kronisk samtidig administrering av potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturläkemedel som innehåller johannesört [*Hypericum perforatum*]) med kabozantinib ska därför undvikas.

Medel som förändrar pH i magsäcken

Samtidig administrering av protonpumpshämmaren esomeprazol (40 mg dagligen under 6 dagar) och en enkel dos på 100 mg kabozantinib till friska frivilliga resulterade inte i några kliniskt signifikanta effekter på plasmaexponeringen av kabozantinib (AUC). Ingen dosjustering är indicerad när medel som förändrar pH i magsäcken (bl.a. protonpumpshämmare, H₂-receptorantagonister och antacida) ges samtidigt med kabozantinib.

MRP2-hämmare

In vitro-data visar att kabozantinib är ett substrat av MRP2. Därför kan administration av MRP2-hämmare resultera i ökning av plasmakoncentrationerna av kabozantinib.

Sekvestreringsmedel för gallsalt

Sekvestreringsmedel för gallsalt såsom kolestyramin och cholestagel kan interagera med kabozantinib och kan påverka absorptionen (eller reabsorptionen) vilket medför potentiellt minskad exponering (se avsnitt 5.2). Den kliniska betydelsen av dessa potentiella interaktioner är okänd.

Effekten av kabozantinib på andra läkemedel

Effekten av kabozantinib på farmakokinetiken hos kontraktiva steroider har inte undersökts. Eftersom opåverkad kontraktiv effekt inte kan garanteras rekommenderas en ytterligare kontraktiv metod, exempelvis en barriärmetod.

På grund av kabozantinibs höga plasmaproteinbindningsgrad (avsnitt 5.2) kan interaktion med warfarin vara möjlig genom bortträngning från bindningsställen ("displacement"). I händelse av en sådan kombination, bör INR-värdet övervakas.

P-glykoproteinsubstrat

Kabozantinib var en hämmare (IC₅₀ = 7,0 µM) men inte ett substrat av P-glykoprotein (P-gp)-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan kabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienterna ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med kabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste tillrådas att undvika graviditet medan de tar kabozantinib. Kvinnliga partner till manliga patienter som tar kabozantinib måste också undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partner under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Eftersom orala preventivmedel möjligen inte anses vara ett "effektivt preventivmedel", bör de användas tillsammans med en annan metod, exempelvis en barriärmetod (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Inga studier av kabozantinib under graviditet har utförts. Djurstudier har uppvisat embryofetala och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Kabozantinib bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med kabozantinib.

Amning

Det är okänt om kabozantinib och/eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för skada på barnet ska mödrar avbryta amningen vid behandling med kabozantinib och undvika amning i minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats.

Fertilitet

Data på human fertilitet saknas. Baserat på icke-kliniska säkerhetsdata kan manlig och kvinnlig fertilitet nedsättas av behandling med kabozantinib (se avsnitt 5.3). Både män och kvinnor bör rådas att söka rådgivning och överväga fertilitetsbevarande åtgärder före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kabozantinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som trötthet och svaghet har förknippats med kabozantinib. Därför ska patienter rekommenderas att iaktta försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste allvarliga biverkningarna förknippade med kabozantinib är lunginflammation, slemhinneinflammation, hypokalcemi, dysfagi, uttorkning, lungemboli och hypertoni. De vanligaste biverkningarna oavsett grad (som upplevdes av minst 20% av patienterna) inkluderade diarré, PPES, viktnedgång, minskad aptit, illamående, trötthet, smakförändringar, förändrad hårfärg, hypertoni, stomatit, förstoppning, kräkningar, slemhinneinflammation, asteni, hypokalcemi och dysfoni.

De vanligaste laboratorieavvikelserna var ökat aspartataminotransferas (ASAT), ökat alaninaminotransferas (ALAT), ökat alkaliskt fosfatase (ALP), lymfopeni, hypokalcaemi, neutropeni, trombocytopeni, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypomagnesemi och hypokalemi.

Biverkningstabell

Biverkningarna är listade i Tabell 1 efter organsystemklass i MedDRA-systemet och efter frekvenskategori. Frekvenserna baseras på samtliga grader och definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som har rapporterats med kabozantinib

| MedDRA- organsystemklass | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$) | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------------|--|--|--|------------------------------------|
| Infektioner och infestationer | | abscess (inklusive invärtes, hud, tänder), lunginflammation, follikulit, svampinfektion (inklusive hud, oral, genital) | aspergillom | |
| Endokrina systemet | | hypotyreoos | | |

| MedDRA- organsystemklass | Mycket vanliga (≥1/10) | Vanliga (≥1/100 till <1/10) | Mindre vanliga (≥1/1,000 till <1/100) | Ingen känd frekvens |
|---|---|---|--|---|
| Metabolism och nutrition | minskad aptit, hypokalcemi, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypokalemi, hypomagnesemi | dehydrering, hypoalbumeni | | |
| Psykiska störningar | | ångest, depression, förvirringstillstånd | onormala drömmar, delirium | |
| Centrala och perifera nervsystemet | dysgeusi, huvudvärk, yrsel | cerebrovaskulär händelse, perifer neuropati, parestesi, ageusi, tremor | ataxi, störd uppmärksamhet, hepatisk encefalopati, medvetlöshet, talsvårigheter, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom | |
| Ögon | | dimsyn | katarakt, konjunktivit | |
| Öron och balansorgan | | öronvärk, tinnitus | hörselnedsättning | |
| Hjärtat | | förmaksflimmer | angina pectoris, supraventrikulär takykardi | hjärtinfarkt |
| Blodkärl | hypertoni | hypotoni, venös trombos, blekhet, kalla händer och fötter | arteriell trombos | aneurysmer och arteriella dissektioner |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | dysfoni, orofaryngeal smärta | icke- gastrointestinala fistlar (inklusive i luftrören, i pneumomediastinum och trakeo- esofagala), lungemboli, blödningar i andningsvägarna (inklusive pulmonella, bronkiella, trakeala), aspirationspneumoni | atelektas, svalgödem, pneumonit | |
| Magtarmkanalen | diarré, illamående, stomatit, förstoppning, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, dysfagi, glossodyn | gastrointestinal perforation, gastrointestinal blödning, pankreatit, hemorrojder, analfissur, anal inflammation, keilit | gastrointestinal fistel, esofagit | |
| Lever och gallvägar | | kolelitis | | |

| MedDRA- organsystemklass | Mycket vanliga (≥1/10) | Vanliga (≥1/100 till <1/10) | Mindre vanliga (≥1/1,000 till <1/100) | Ingen känd frekvens |
|---|--|---|---|---------------------------|
| Hud och subkutan vävnad | palmar-plantar erytrodysestesi, förändrad hårfärg, hudutslag, hudtorrhet, alopeci, erytem | hyperkeratos, acne, blåsor, onormal hårväxt, exfoliation, hypopigmentering | hudsår, telangiectasi | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | artralgi, muskelspasmer, smärta i extremitet | muskuloskeletal bröstmärta, osteonekros i käken | rabdomyolys | |
| Njurar och urinvägar | | proteinuri, dysuri, hematuri | akut njursvikt | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | | amenorré, vaginal blödning | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | trötthet, slemhinneinflammation, asteni | försämrad sårhäkning, frossa, ansiktsödem | cysta, ansiktssmärta, lokaliserat ödem | |
| Undersökningar | viktnedgång, förhöjda serumkoncentrationer av ALAT, ASAT, och ALP, förhöjt LDH och TSH i blod, lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni | förhöjt kreatininfosfokinas i blod | förkortad aktiverad partiell tromboplastintid, ökade eosinofiler ökade, trombocyter | |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett TSH (tyreoideastimulerande hormon)-värde över det normala efter första dosen observerades hos 57% av patienterna på kabozantinib kontra 19% av patienterna på placebo (oavsett utgångsvärden). Nittiotvå procent av patienterna i kabozantinibarmen hade tyreoidektomi i anamnesen och 89% tog sköldkörtelhormoner före den första dosen.

En ökning från baseline i korrigerat QT-intervall enligt Fridericia (QTcF) på 10 - 15 ms på dag 29 (men inte på dag 1) efter påbörjad kabozantinibbehandling (med en dos på 140 mg dagligen) observerades i en kontrollerad klinisk studie i cancerpatienter. Denna effekt var inte förknippad med en förändring i hjärtvägens form eller nya rytmer. Inga patienter som behandlades med kabozantinib hade ett QTcF-intervall >500 ms.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling tillgänglig i händelse av överdosering av kabozantinib och möjliga överdoseringssymtom har inte fastställts.

I händelse av misstänkt överdos ska kabozantinib sättas ut och understödande behandling sättas in. Metabola kliniska laboratorievärden bör kontrolleras minst en gång i veckan eller när så bedöms kliniskt lämpligt för att bedöma eventuella trendförändringar. Biverkningar som förknippas med överdos ska behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatikum, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE26

Verkningsmekanism

Kabozantinib är en liten molekyl som hämmar flera receptortyrosinkinaser (RTK) inblandade i tumörtillväxt och angiogenes, patologisk benremodellering och metastasutveckling av cancer.

Kabozantinib utvärderades med avseende på dess hämmande aktivitet mot en mängd olika kinaser och identifierades som en hämmare av MET- (hepatocytillväxtfaktor) och VEGF- (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) receptorerna. Dessutom hämmar kabozantinib andra tyrosinkinaser, inklusive RET, GAS6-receptorn (AXL), stamcellsfaktorreceptorn (KIT) och Fms-liknande tyrosinkinasa-3 (FLT3).

Farmakodynamisk effekt

Kabozantinib uppvisade dosrelaterad inhibering av tumörtillväxt, regression, och/eller inhiberad metastasering i ett brett spektrum av prekliniska tumörmodeller.

Kabozantinib befanns vara effektivt i patienter med medullär tyreoidcancer med vildtyp- eller RET-mutation.

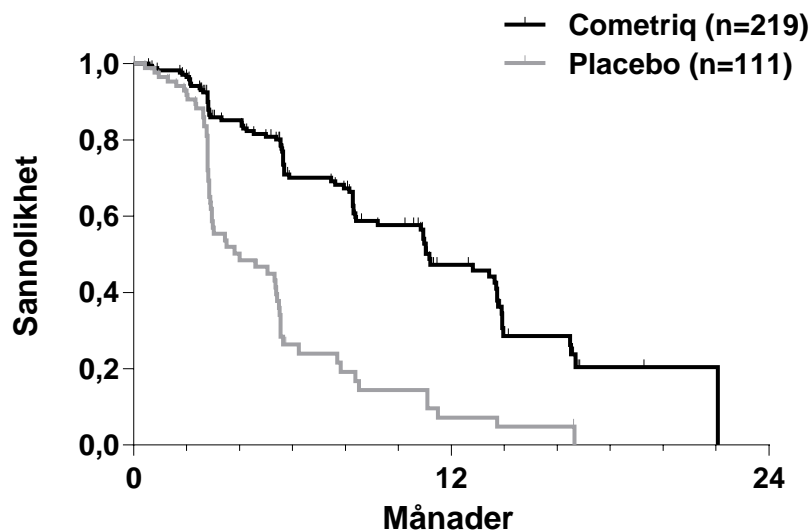
Kliniska data i medullär tyreoidcancer

En randomiserad, dubbelblind multicenterstudie som jämförde kabozantinib (N = 219) med placebo (N = 111) genomfördes i patienter med inoperabel lokalt avancerad eller metastaserande MTC och dokumenterad radiologisk sjukdomsprogression inom 14 månader före inträdet i studien. Det primära målet var att jämföra progressionsfri överlevnad (PFS) i patienter som fick kabozantinib kontra patienter som fick placebo. De sekundära målen var att jämföra total objektiv svarsfrekvens (ORR) och total överlevnad (OS). Centraliserad, oberoende, blindad granskning av bilddata användes vid utvärderingen av PFS och ORR. Patienterna behandlades till sjukdomsprogression eller till oacceptabel toxicitet.

Resultaten från PFS-analysen baserad på RECIST-bedömningen i den centrala granskningen visade en statistiskt signifikant skillnad i PFS-duration med kabozantinib jämfört med placebo: mediandurationen var 11,2 månader för patienter i kabozantinibarmen kontra 4,0 månader för patienter i placeboarmen (stratified hazard ratio [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; Figur 1). PFS-resultaten var konsekventa över alla baseline- och demografiska subgrupper som utvärderades, inklusive tidigare behandling med tyrosinkinashämmare (som kan ha bestått av ämnen med riktad verkan mot banor som motverkar angiogenes), RET-mutationsstatus (inklusive patienter som dokumenterats inte lida av RET-mutationer), tidigare cancerbehandling eller strålbehandling eller befintliga skelettmetastaser.

ORR var 27,9% och 0% för patienter i kabozantinibarmen respektive placeboarmen ($p < 0,0001$; Tabell 2). Mediandurationen för objektiv respons var 14,6 månader (95% CI: 11,1, 17,5) för patienter i kabozantinibarmen.

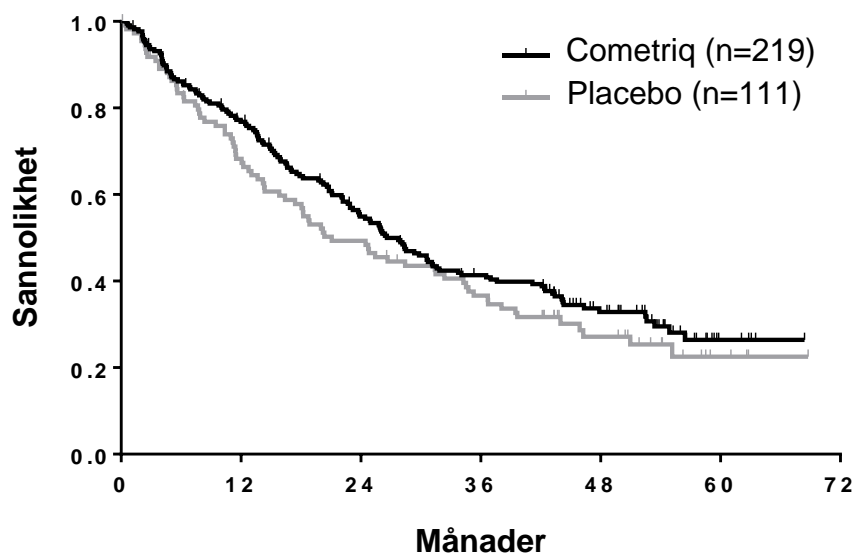
Figur 1: Kaplan Meier-diagram över progressionsfri överlevnad



| Antal patienter i riskzonen | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Månad | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 |
| Cometriq | 219 | 121 | 78 | 55 | 31 | 12 | 2 | 1 |
| Placebo | 111 | 35 | 11 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 |

Den slutliga analysen av OS utfördes efter att 218 händelser (dödsfall) inträffat och visar på en trend av ökad medianöverlevnad på 5,5 månader i kabozantinibarmen: median (månader) 26,6 för kabozantinib jämfört med 21,1 för placebo (HR = 0,85 [95% konfidensintervall: 0,64, 1,12], p-värde = 0,2409).

Figur 2: Kaplan Meier-diagram över total överlevnad



Tabell 2: Sammanfattning av de viktigaste effektresultaten

| | Kabozantinib | Placebo |
|--|-------------------------------------|---------------------------|
| Medianvärde, progressionsfri överlevnad | 11,2 månader | 4,0 månader |
| | HR: 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001 | |
| Medianvärde, total överlevnad | 26,6 månader | 21,1 månader |
| | HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409 | |
| Total objektiv svarsfrekvens^a (95% CI) | 27,9% (21,9%, 34,5%) | 0% |
| | p <0,0001 | |
| Svarsduration; median (95% CI) | 14,6 månader (11,1, 17,5) | - |
| Sjukdomskontroll^b (95% CI) | 55,3% (48,3%, 62,2%) | 13,5% (7,6%, 21,6%) |
| Kalcitoninrespons^a | 47% (49/104) ^c | 3% (1/40) ^c |
| CEA (carcinoembryonalt antigen)-respons^a | 33% (47/143) ^c | 2% (1/55) ^c |

^a Respons = CR + PR

^b Sjukdomskontroll = SD+ ORR

^c Avser de patienter som gick att utvärdera avseende respons

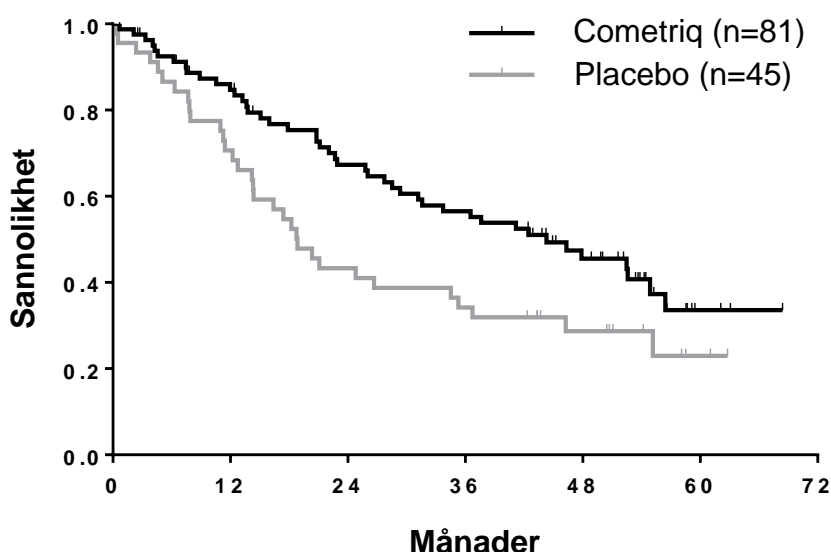
RET-mutationsstatus

Av de 215 patienterna med tillräckliga data för att bedöma mutationsstatus klassificerades 78,6% (n=169) som *RET*-mutationspositiva (av vilka 126 var positiva för M918T-mutationen), och 21,4% (n=46) som *RET*-mutationsnegativa. För ytterligare 115 patienter gick inte *RET*-mutationsstatus att fastställa eller var oklar. Alla tre subgrupperna uppvisade förhöjt PFS i kabozantinibarmen jämfört med placeboarmen (HR på 0,23, 0,53 respektive 0,30 för den *RET*-mutationspositiva, -negativa och okända subgruppen). Objektiva svarsfrekvenser i dessa subgrupper var generellt konsekventa med PFS-resultaten: den *RET*-positiva, *RET*-negativa och okända subgruppen uppvisade tumorsvarsfrekvenser på 32%, 22% respektive 25%.

Ytterligare genetisk analys påvisade somatiska tumörmutationer i *HRAS*, *KRAS* eller *NRAS* hos en liten del av patienterna. Dessa patienter (n=16) uppvisade signifikant förlängning av PFS (HR 0,15) och en objektiv svarsfrekvens på 31%. *RET*-mutationsnegativa patienter utan tecken på RAS-mutation (n=33) uppvisade en minskad PFS-nytta på kabozantinib (HR på 0,87) och en lägre svarsfrekvens på 18% jämfört med andra mutationssubgrupper.

En signifikant förbättring av OS observerades i undergruppen *RET* M918T-mutationspositiva patienter (n=81/219 kabozantinibarmen): 44,3 månader i kabozantinibarmen jämfört med 18,9 månader i placeboarmen (HR = 0,60, p = 0,0255). Ingen förbättring av OS förekom i de *RET* M918T-negativa och okända undergrupperna.

Figur 3: Kaplan-Meier-analys av OS hos patienter med en *RET* M918T-mutation



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för kabozantinib i en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna solida tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs .

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering av kabozantinib nås maximal plasmakoncentration vid 2 till 5 timmar efter dosering. Plasma-koncentrationstidsprofiler visar en andra absorptionstopp ungefär 24 timmar efter administrering, vilket tyder på att kabozantinib kan genomgå enterohepatisk recirkulation.

Upprepad daglig dosering av 140 mg kabozantinib i 19 dagar resulterade i en ungefärlig 4- till 5-faldig ackumulering av kabozantinib (baserat på AUC) jämfört med administrering av en enda dos. Steady state uppnås från ungefär dag 15.

En fettrik måltid ökade måttligt C_{max} och AUC (41% respektive 57%) jämfört med fastande mage i friska frivilliga försökspersoner som tog en enda peroral dos 140 mg kabozantinib. Det finns ingen information om den exakta effekten av matintag 1 timme efter administrering av kabozantinib.

Distribution

Kabozantinib är starkt proteinbundet *in vitro* i humanplasma ($\geq 99,7\%$). Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) modellen, är distributionsvolymen (V/F) cirka 349 l (SE: $\pm 2,73\%$). Proteinbindningen var oförändrad hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

Kabozantinib metaboliserades *in vivo*. Fyra metaboliter observerades i plasma vid exponeringar (AUC) större än 10% av moderföreningen: XL184-N-oxid, XL184 amid-spjälkningsprodukt, XL184-monohydroxisulfat, och 6-desmetylamid-spjälkningsprodukt-sulfat. Två icke-konjugerade metaboliter (XL184-N-oxid och XL184 amid-spjälkningsprodukt) som har <1% av moderföreningen kabozantinibs målriktade kinasinhiberingspotens står för vardera <10% av den totala läkemedelsrelaterade plasmaexponeringen.

Kabozantinib är ett substrat för CYP3A4-metabolism *in vitro* i egenskap av en neutraliserande antikropp mot CYP3A4-inhiberad bildning av metabolit XL184 N-oxid med >80% i en NADPH-katalyserad humanlevermikrosomal (HLM) inkubering. Däremot hade neutraliserande antikroppar mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1 ingen effekt på bildningen av kabozantinibs metaboliter. En neutraliserande antikropp mot CYP2C9 uppvisade en minimal effekt på kabozantinibs metabolitbildning (dvs en minskning på <20%).

Eliminering

Plasmahalveringstiden för kabozantinib i engångsdosstudier i friska frivilliga försökspersoner är cirka 120 timmar. Genomsnittlig clearance (CL/F) vid steady-state i cancerpatienter uppskattades till 4,4 l/h i en populations PK-analys. Inom en samlingsperiod på 48 dagar efter en engångsdos ¹⁴C-kabozantinib i friska frivilliga försökspersoner utsöndrades cirka 81% av den totala administrerade radioaktiviteten, varav 54% i avföring och 27% i urin.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt njurfunktion tyder på att förhållandet mellan geometriska LS-medelvärden för plasma-kabozantinib, C_{max} och AUC_{0-inf} var 19% och 30% högre för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (90% CI för C_{max} 91,60% till 155,51%, AUC_{0-inf} 98,79% till 171,26%) och 2% och 6-7% högre (90% CI för C_{max} 78,64% till 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% till 140,11%), för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt leverfunktion visar att exponeringen (AUC_{0-inf}) ökade med 81% och 63% hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, respektive (90% CI för AUC_{0-inf}: 121,44% till 270,34% för lätt och 107,37% till 246,67% måttligt). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

Etnicitet

Inga data finns tillgängliga för att avgöra eventuella etnicitetsbaserade skillnader i PK.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande effekter har inte setts hos människa, men har setts i exponeringar nära klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

I upp till 6 månader långa studier av toxicitet med upprepad dosering i råttor och hundar var målorganen magtarmkanalen, benmärgen, lymfoida vävnader, njure, binjure och vävnader i reproduktionsorganen. NOAEL (nivå utan observerade skadliga effekter) för dessa fynd var lägre än mänskliga kliniska exponeringsnivåer vid avsedd terapeutisk dos.

Kabozantinib har inte uppvisat någon mutagen eller klastogen potential i en standarduppsättning genotoxiska tester. Kabozantinibs cancerogena potential har utvärderats i två arter: rasH2-transgena möss och Sprague-Dawleyråttor. I den 2 år långa karcinogenicitetsstudien på råttor bestod de kabozantinibrelaterade neoplastiska fynden av en ökad incidens av godartad feokromocytom, ensamt eller i kombination med malign feokromocytom/komplex malign feokromocytom, i binjuremärgen hos båda könen vid exponeringar långt under den avsedda exponeringen hos människa. Den kliniska relevansen av de neoplastiska förändringarna som observerats i råttor är osäker, men är troligen låg. Kabozantinib var inte cancerogen i rasH2 musmodell vid en något högre exponering än den avsedda humana terapeutiska exponeringen.

I fertilitetsstudier i råttor observerades minskad fertilitet i både hanar och honor. Vidare observerades hypospermatogenes hos hanhundar vid exponeringsnivåer under kliniska exponeringsnivåer för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Embryofetala utvecklingsstudier utfördes på råtta och kanin. Hos råttor orsakade kabozantinib postimplantationsförlust, fetalt ödem, gomspalt/kluven läpp, dermal aplasi och böjd eller rudimentär svans. Hos kaniner gav kabozantinib upphov till fetala mjukdelsförändringar (minskad mjältstorlek, liten eller saknad mellanliggande lunglob) och ökade den totala förekomsten av fostermissbildningar. NOAEL för embryo-fetal toxicitet och teratogena fynd understeg de kliniska exponeringsnivåerna för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Juvenila råttor (jämförbart med en >2 år gammal pediatrik population) som gavs kabozantinib uppvisade ökade WBC-parametrar, minskad hematopoes, pubescent/omogt kvinnligt reproduktionssystem (utan fördröjd vaginal öppning), tandabnormaliteter, minskat benmineralinnehåll och täthet, leverpigmentering och gallgångshyperplasi. Fynden i livmoder/äggstockar och minskad hematopoes tycks vara övergående, medan effekterna på benparametrar samt leverpigmentering kvarstod. Bedömning i juvenila råttor (jämförbart med en <2 år gammal pediatrik population) har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Natriumstärkelseglykolat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Stearinsyra

Kapselhölje

Gelatin
Svart järnoxid (E172) (endast 20 mg kapslar)
Röd järnoxid (E172) (endast 80 mg kapslar)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PCTFE-aluminiumblister med baksida av aluminiumfolie, förseglad i en värmeförseglad förpackning av kartong.

Varje blisterkarta innehåller antingen:

7 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (100 mg daglig dos ger 7 dagar)

21 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (140 mg/daglig dos ger 7 dagar)

28-dagarsförpackning:

56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos ger 28 dagar)

112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos ger 28 dagar)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg och 7 x 80 mg kapslar (100 mg daglig dos ger 7 dagar)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg och 7 x 80 mg kapslar (140 mg daglig dos ger 7 dagar)

EU/1/13/890/005 56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos ger 28 dagar)

EU/1/13/890/006 112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos ger 28 dagar)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 mars 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 21 februari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE
GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14a(4) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

| Beskrivning | Förfalldatum |
|---|---------------------|
| <p>En dosjämförande studie (XL-184-401) (140 mg vs 60 mg) hos 112 patienter med ärftlig eller sporadisk medullär sköldkörtelcancer.</p> <p>Patienter med både sporadiska och ärftliga former av MTC kommer att vara berättigade att delta i studien. Färska tumörprover för genetisk analys av tumören bör hämtas från den senaste metastasplatsen hos de patienter som deltar i den dosjämförande studien.</p> <p>Proverna kommer att utvärderas grundligt med avseende på RET- och RAS-mutationer. Tumörvävnadsprover kommer inledningsvis att genomgå histologisk utvärdering, manuell anrikning och DNA-isolering. De resulterande DNA-proverna kommer att utvärderas med avseende på kvalitet genom ett PCR-baserat förstärkningstest, och genom Sanger-sekvensering med avseende på RET M918T. Ett ersättningsprov kommer att begäras om originalprovet inte klarar PCR-kvalitets- eller Sanger-sekvenseringstesten. Nästa generations-sekvensering av RET-exon 10, 11 och 13, 16 kommer att utföras, vilket täcker de allra flesta kända RET-mutationerna. Dessutom kommer prover att utvärderas med avseende på mutationer i RAS-genhotspots (HRAS-, KRAS- och NRAS-gener).</p> <p>PK-bedömningar kommer att krävas för alla deltagare (båda dosgrupperna). Resultaten kommer att användas till att utvärdera exponeringen för kabozantinib på dosnivåerna 60 och 140 mg, och till att ytterligare karakterisera PK-modellerna för populationen, och exponeringsrespons samband för kabozantinib och eventuella metaboliter i den här populationen.</p> | Q2 2021 |

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA, 60 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
kabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller kabozantinib (*S*)-malat motsvarande 20 mg kabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg
60 mg dos

Förpackning för 60 mg daglig dos
21 kapslar om 20 mg (60 mg/daglig dos ger 7 dagar).
Varje 60 mg daglig dos består av tre grå 20 mg kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar

Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

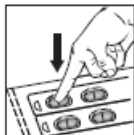
1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fuktkänsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg

60 mg/daglig dos

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNINGEN TILL 28 DAGARS FÖRPACKNINGEN, 60 mg (INKLUSIVE BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
kabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller kabozantinib (*S*)-malat motsvarande 20 mg kabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 mg dos

28-dagarsförpackning: 84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg kapslar) för 60 mg daglig dos ger 28 dagar.

Varje 60 mg daglig dos består av tre grå 20 mg kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Se individuella blisterkartor för instruktioner för administration.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/004 84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg
60 mg/daglig dos

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA I 28-DAGARSFÖRPACKNING, 60 mg (UTAN BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
kabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller kabozantinib (S)-malat motsvarande 20 mg kabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg
60 mg dos

21 kapslar om 20 mg (60 mg/daglig dos ger 7 dagar). Ingår i en 28-dagarsförpackning, får inte säljas separat.

Förpackning för 60 mg daglig dos
Varje 60 mg daglig dos består av tre grå 20 mg kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar
Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/004 84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA, 100 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
kabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller kabozantinib (*S*)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg och 80 mg
100 mg dos

Förpackning för 100 mg daglig dos
7 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (100 mg/daglig dos ger 7 dagar).
Varje 100 mg daglig dos består av en kombination av en grå 20 mg kapsel och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar
Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fuktkänsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg
100 mg/daglig dos

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNINGEN TILL 28 DAGARS FÖRPACKNINGEN, 100 mg (INKLUSIVE BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
kabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller kabozantinib (*S*)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 mg dos

28-dagarsförpackning: 56 kapslar (4 blisterkartor med 7 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg) (100 mg/daglig dos ger 28 dagar).

Varje 100 mg daglig dos består av en kombination av en grå 20 mg kapsel och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Se individuella blisterkartor för instruktioner för administration.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/005 56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
100 mg/daglig dos

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA I 28-DAGARSFÖRPACKNING, 100 mg dos (UTAN BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
kabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller kabozantinib (*S*)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg och 80 mg
100 mg dos

7 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (100 mg/daglig dos ger 7 dagar). Ingår i en 28-dagarsförpackning, får inte säljas separat.

Förpackning för 100 mg daglig dos

Varje 100 mg daglig dos består av en kombination av en grå 20 mg kapsel och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar

Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/005 56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA 140 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
kabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller kabozantinib (S)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg och 80 mg
140 mg dos

Förpackning för 140 mg daglig dos
21 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (140 mg/daglig dos ger 7 dagar).
Varje 140 mg daglig dos består av en kombination av tre grå 20 mg kapslar och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar

Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fuktkänsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg
140 mg/daglig dos

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNINGEN TILL 28 DAGARS FÖRPACKNINGEN, 140 mg (INKLUSIVE BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
kabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller kabozantinib (*S*)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

140 mg dos

28-dagarsförpackning: 112 kapslar (4 blisterkartor med 21 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg) (140 mg/daglig dos ger 28 dagar).

Varje 140 mg daglig dos består av en kombination av tre grå 20 mg kapslar och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Se individuella blisterkartor för instruktioner för administration.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/006 112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
140 mg/daglig dos

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA I 28-DAGARSFÖRPACKNING, 140 mg (UTAN BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
kabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller kabozantinib (*S*)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg och 80 mg
140 mg dos

21 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (140 mg/daglig dos ger 7 dagar). Ingår i en 28-dagarsförpackning, får inte säljas separat.

Förpackning för 140 mg daglig dos

Varje 140 mg daglig dos består av en kombination av tre grå 20 mg kapslar och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar

Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/006 112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar

COMETRIQ 80 mg hårda kapslar

kabozantinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad COMETRIQ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar COMETRIQ
3. Hur du tar COMETRIQ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur COMETRIQ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad COMETRIQ är och vad det används för

Vad COMETRIQ är

COMETRIQ är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen kabozantinib. Det är ett läkemedel som används för att behandla medullär sköldkörtelcancer, en ovanlig cancer i sköldkörteln som inte kan tas bort med kirurgi eller som har spridit sig till andra delar av kroppen.

Hur COMETRIQ verkar

COMETRIQ blockerar effekten av proteiner som kallas receptortyrosinkinaser (RTK), vilka är involverade i tillväxten av celler och utvecklingen av nya blodkärl som försörjer cellerna. Dessa proteiner kan finnas i stora mängder i cancerceller. Genom att blockera deras effekt kan COMETRIQ bromsa tumörens tillväxttakt och hjälpa till att skära av blodförsörjningen som cancercellerna behöver. COMETRIQ kan bromsa eller stoppa den medullära sköldkörtelcancern från att växa. Läkemedlet kan även bidra till att krympa tumörer som är förknippade med denna sorts cancer.

2. Vad du behöver veta innan du tar COMETRIQ

Ta inte COMETRIQ

- om du är allergisk mot kabozantinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar COMETRIQ om du:

- har högt blodtryck
- har eller har haft en aneurysm (förstoring och försvagning av en kärlvägg) eller en bristning i en kärlvägg
- har diarré
- nyligen har hostat blod eller haft en större blödning
- har opererats under den senaste månaden (eller om du har kirurgi inplanerad), inklusive tandkirurgi
- har fått strålbehandling under de senaste 3 månaderna
- har inflammation i tarmen (till exempel Crohns sjukdom, ulcerös kolit eller divertikulit)
- har fått information om att din cancer har spridit sig till luftvägarna eller matstrupen
- nyligen har haft blodpropp i benet, stroke eller hjärtinfarkt
- tar mediciner för kontroll av hjärtrytmen, har långsam hjärtrytm, problem med hjärtat eller problem med kalciumnivåerna, kaliumnivåerna eller magnesiumnivåerna i blodet
- har svår lever- eller njursjukdom.

Tala med din läkare om något av detta stämmer in på dig. Du kanske behöver behandlas för det, eller så kanske läkaren ändrar din dos av COMETRIQ eller avbryter behandlingen helt och hållet. Se även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".

Berätta för din tandläkare att du tar COMETRIQ. Det är viktigt att du är noga med korrekt munhygien när du behandlas med COMETRIQ.

Barn och ungdomar

COMETRIQ rekommenderas inte till barn eller ungdomar. Man vet inte vilka effekter COMETRIQ har hos personer under 18 år.

Andra läkemedel och COMETRIQ

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra mediciner, inklusive receptfria sådana, naturläkemedel eller andra örtmediciner. Detta för att COMETRIQ kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar, eller förändra deras effekter. Dessutom kan vissa andra läkemedel påverka hur COMETRIQ verkar. Det kan innebära att din läkare måste ändra dosen/doserna som du tar.

- Mediciner mot svampinfektioner, som itrakonazol, ketokonazol, och posakonazol
- Mediciner som används för att behandla bakteriella infektioner (antibiotika) som erytromycin, klaritromycin och rifampicin
- Allergimedier som fexofenadin och ranolazin
- Steroider som används för att dämpa inflammationer eller behandla flera olika sjukdomar i immunsystemet
- Mediciner som används mot epilepsi och krampanfall som till exempel fenytoin, karbamazepin och fenobarbital
- Naturläkemedel som innehåller johannesört (*hypericum perforatum*), som ibland används för att behandla depression eller depressionsliknande tillstånd som t.ex. ångest
- Mediciner som används för att förtunna blodet, t.ex. warfarin
- Mediciner som används för att behandla högt blodtryck eller andra hjärtåkommor, t.ex. aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxin, talinolol och tolvaptan
- Mediciner som används för att behandla diabetes, t.ex. saxagliptin och sitagliptin
- Mediciner som används för att behandla gikt, t.ex. kolkicin
- Mediciner mot HIV eller AIDS, t.ex. ritonavir, maravirok och emtricitabin
- Mediciner mot virusinfektioner, t.ex. efavirenz
- Mediciner som används för att förhindra avstötning av transplanterat (ciklosporin) och behandlingar baserade på ciklosporin vid reumatoid artrit och psoriasis

Orala preventivmedel (som tas via munnen, sväljs)

Om du tar COMETRIQ samtidigt som du använder orala preventivmedel kan dessa preventivmedel bli ineffektiva. Du bör därför även använda en barriärmetod (t.ex. kondom eller pessar) under tiden du tar COMETRIQ och i minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats.

COMETRIQ med mat

Undvik att äta något som innehåller grapefrukt så länge du använder detta läkemedel, eftersom det kan öka nivåerna av COMETRIQ i blodet.

Graviditet, amning och fertilitet

Undvik att bli gravid medan du tar COMETRIQ. Om du eller din partner kan bli gravid ska du använda lämpliga preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Rådfråga din läkare om vilka preventivmetoder som är lämpliga när du tar COMETRIQ. Se avsnitt 2.

Berätta för din läkare om du eller din partner blir gravid eller planerar att bli gravid medan du behandlas med COMETRIQ.

Tala med din läkare INNAN du tar COMETRIQ om du eller din partner funderar på eller planerar att skaffa barn efter att behandlingen har avslutats. Det finns en risk att din fruktsamhet (möjlighet att bli gravid) påverkas av behandling med COMETRIQ.

Kvinnor som tar COMETRIQ ska inte amma under behandlingen och inte förrän minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats, eftersom kabozantinib och/eller dess metaboliter kan utsöndras i bröstmjök och vara skadliga för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Var försiktig med att köra bil eller använda maskiner. Tänk på att COMETRIQ kan få dig att känna dig trött och svag.

3. Hur du tar COMETRIQ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du ska fortsätta att ta detta läkemedel tills din läkare beslutar att avbryta behandlingen. Om du upplever allvarliga biverkningar kan din läkare besluta sig för att ändra dosen eller avbryta behandlingen tidigare än planerat. Din läkare avgör om din dos behöver ändras, särskilt under de första åtta veckorna av behandling med COMETRIQ.

COMETRIQ ska tas en gång per dag. Beroende på vilken dos läkaren givit dig ska du ta så här många kapslar:

- 140 mg (1 orange 80 mg kapsel och 3 grå 20 mg kapslar)
- 100 mg (1 orange 80 mg kapsel och 1 grå 20 mg kapsel)
- 60 mg (3 grå 20 mg kapslar)

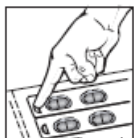
Din läkare avgör vilken dos som är lämplig för dig.

Kapslarna sitter i en blisterkarta sorterad efter den ordinerade dosen. Varje blisterkarta har tillräckligt med kapslar för att räcka i sju dagar (en vecka). Kapslarna är även tillgängliga som 28-dagarsförpackning som innehåller tillräckligt många kapslar för 28 dagar, i 4 blisterkartor med tillräckligt med kapslar för att räcka i sju dagar för varje blisterkarta.

Varje dag ska du ta alla kapslarna i en rad. I avsnitt 6 finns mer information om blisterkartorna, inklusive hur många kapslar du ska ta och hur många kapslar det finns totalt i varje blisterkarta.

Anteckna datumet då du tog din första dos på utrymmet bredvid kapslarna för att hålla ordning på dina doser. Så här tar du ut kapslarna ur blisterkartan:

1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



COMETRIQ ska **inte** tas tillsammans med mat. Du ska inte äta något minst 2 timmar innan du tar COMETRIQ och minst 1 timme efter att du har tagit läkemedlet. Svälj kapslarna en i taget tillsammans med vatten. Öppna dem inte.

Om du har tagit för stor mängd av COMETRIQ

Om du har tagit mer COMETRIQ än du har ordinerats ska du omedelbart kontakta läkare eller åka till sjukhuset med kapslarna och den här bipacksedeln.

Om du har glömt att ta COMETRIQ

- Om det fortfarande är 12 timmar eller mer tills nästa dostillfälle ska du ta dosen du glömt så snart du kommer ihåg det. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mindre än 12 timmar tills nästa dostillfälle ska du inte ta dosen som du glömde. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du upplever biverkningar kan din läkare be dig ta en lägre dos av COMETRIQ. Din läkare kanske även skriver ut andra läkemedel som hjälper dig att kontrollera biverkningarna.

Kontakta din läkare omedelbart om du märker av någon av följande biverkningar – du kan behöva akut läkarvård:

- Symtom som magsmärta, illamående, kräkningar, förstoppning eller feber. De kan vara tecken på gastrointestinal perforation, ett växande hål i magen eller tarmarna som kan vara livshotande.
- Svullnad, smärta i händer eller fötter eller andningsbesvär.
- Ett sår som inte läker.
- Kräkningar eller blodhosta, som kan vara klarröda eller se ut som malt kaffe.

- Smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller sår inuti munnen, domningskänsla eller känsla av tyngd i käken eller en lös tand. Dessa symtom kan tyda på benskada i käken (osteonekros).
- Krampanfall, huvudvärk, förvirring eller koncentrationssvårigheter. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd som kallas reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS). RPLS är ovanligt (drabbar färre än 1 av 100 personer).

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Magproblem som t.ex. diarré, illamående, kräkningar, förstoppning, matsmältningsbesvär och magvärk
- Blåsor, smärta i händer eller fotsulor, utslag eller hudrodnad, torr hud (palmar-plantar erytrodysestesi)
- Minskad aptit, viktnedgång, förändrat smaksinne
- Trötthet, svaghet, huvudvärk, yrsel
- Förändrad hårfärg (ljusare), håravfall
- Hypertoni (förhöjt blodtryck)
- Rodnad, svullnad eller smärta i munnen eller halsen, svårighet att tala, heshet
- Förändringar av blodprover som tas för allmän hälsokontroll och levervärden, låga elektrolytnivåer (t.ex. magnesium, kalcium eller kalium)
- Ledvärk, muskelkramper
- Svullna lymfkörtlar
- Smärta i armar, händer, ben eller fötter

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Ångest, depression, förvirring
- Allmän smärta, bröst- eller muskelsmärta, ont i öronen, ringande i öronen
- Svaghet eller nedsatt känsel eller stickningar i armar och ben
- Frossa, skakningar
- Uttorkning/vätskebrist
- Inflammation i buken eller bukspottskörteln
- Inflammation i läppar och mungipor
- Inflammation i hårrötterna, finnar, blåsor (på andra kroppsdelar än händerna eller fötterna)
- Svullnad i ansiktet och i andra kroppsdelar
- Förlust av smak
- Hypotoni (sänkt blodtryck)
- Förmaksflimmer (en snabb och oregelbunden hjärtrytm)
- Blekning av huden, flagnande hud, ovanligt blek hud
- Onormal hårväxt
- Hemorrojder
- Lunginflammation
- Smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller sår inuti munnen, domningskänsla eller känsla av tyngd i käken eller en lös tand
- Minskad sköldkörtelaktivitet, med symtom som t.ex. trötthet, viktökning, förstoppning, känsla av kyla och torr hud
- Spricka, hål eller blödning i buken eller tarmarna, inflammation eller spricka i anus, blödning i lungorna eller luftstrupen
- Onormala anslutningar av vävnaden i luftstrupen, matstrupen eller lungorna
- Abscess (böld med varansamling, med svullnad och inflammation) i buken, runt skrevet eller i tänder/tandkött
- Blodproppar i venerna och lungorna
- Stroke
- Svampinfektion i t.ex. huden, munnen eller könsorganen

- Svårläkta sår
- Protein eller blod i urinen, gallsten, smärta vid urinering
- Dimsyn
- Ökning av mängden bilirubin i blodet (som kan leda till gulsot/gulaktig hud eller ögon)
- Minskning av proteinnivåerna i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Inflammation i matstruben. Symtomen kan innefatta halsbränna, ont i bröstet, illamående, smakförändring, uppblåsthet, rapningar och matsmältningsbesvär
- En reva i eller onormal anslutning i vävnaden i matsmältningssystemet. Symtomen kan innefatta allvarlig eller ihållande magvärk
- Infektion och inflammation i lungan, lungkollaps
- Sår i huden, cystor, röda prickar/fläckar i ansiktet eller på låren
- Ansiktssmärta
- Förändringar av testresultat som mäter blodets koaguleringsförmåga eller blodceller
- Förlust av koordinationen i musklerna, skada på skelettmuskulaturen
- Bristande uppmärksamhetsförmåga, medvetlöshet, talförändringar, delirium, onormala drömmar
- Blodproppar i artärerna
- Bröstmärtor på grund av blockering i artärerna, hjärtklappning
- Leverskada, njursvikt
- Nedsatt hörsel
- Inflammation i ögonen, katarakt (gråstarr)
- Menstruationsavbrott, vaginal blödning
- Ett tillstånd som kallas bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) eller reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS), med symtom som krampanfall, huvudvärk, förvirring eller koncentrationssvårigheter

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Hjärtinfarkt
- En förstoring och försvagning av en kärlvägg eller en bristning i en kärlvägg (aneurysmer och arteriella dissektioner)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i bilaga V.

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur COMETRIQ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot fukt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är kabozantinib (S)-malat.

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar innehåller kabozantinib (S)-malat motsvarande 20 mg kabozantinib.
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar innehåller kabozantinib (S)-malat motsvarande 80 mg kabozantinib.

Övriga innehållsämnen är:

- **Kapsels innehåll:** mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, natriumstärkelseglykolat, kolloidal vattenfri kiseldioxid och stearinsyra
- **Kapsels hölje:** gelatin och titandioxid (E171)
 - 20 mg kapslarna innehåller även svart järnoxid (E172)
 - 80 mg kapslarna innehåller även röd järnoxid (E172)
- **Tryckfärg:** shellackglasyr, svart järnoxid (E172) och propylenglykol

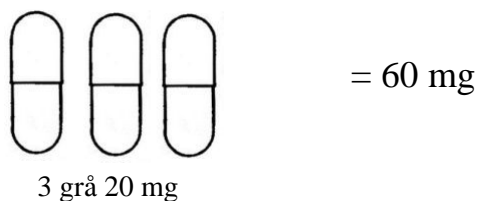
Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar är grå med texten "XL184 20mg" tryckt på ena sidan.

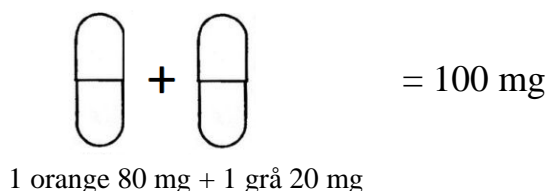
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar är orange med texten "XL184 80mg" tryckt på ena sidan.

COMETRIQ hårda kapslar är förpackade i blisterkartor som är ordnade enligt den dos läkaren bestämt att du behöver. Varje blisterkarta innehåller 7 dagars dos av läkemedlet. Varje rad i blisterkartan innehåller en dagsdos.

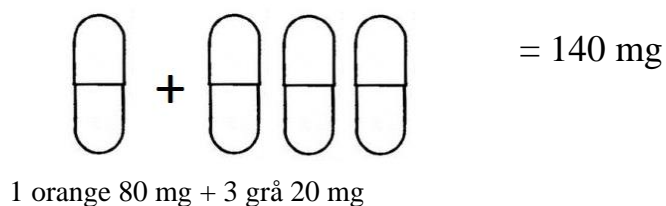
Blisterkartan för 60 mg daglig dos innehåller 21 kapslar à 20 mg vilket motsvarar totalt 7 dagsdoser. Varje dagsdos finns i en och samma rad och innehåller 3 kapslar à 20 mg:



Blisterkartan för 100 mg daglig dos innehåller 7 kapslar à 80 mg och 7 kapslar à 20 mg vilket motsvarar totalt 7 dagsdoser. Varje dagsdos finns i en och samma rad och innehåller 1 kapsel à 80 mg och 1 kapsel à 20 mg:



Blisterkartan med 140 mg daglig dos innehåller 7 kapslar à 80 mg och 21 kapslar à 20 mg vilket motsvarar totalt 7 doser. Varje dagsdos finns i en och samma rad och innehåller 1 kapsel à 80 mg och 3 kapslar à 20 mg:



COMETRIQ hårda kapslar finns även tillgängliga i 28-dagarsförpackning:

84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg daglig dos)

56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos)

112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos)

Varje 28-dagarsförpackning innehåller tillräckligt mycket medicin för 28 dagar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

Tillverkare

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

Eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street,
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Olbrachtova 2006/9,
140 00 Praha 4
Tel: + 420 242 481 821

Italia

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

Latvija

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
T. Narbuto 5,
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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ

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

España

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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,
Hrvatska
Tel: +385 1 6311 833
Fax: +385 1 6311 844

Ireland

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Liek s.r.o.
Hviezdoslavova 19
SK-90301 Senec
Slovenská republika
Tel: + 421 905 667 410

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

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