

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės

COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kietosios kapsulės yra pilkos, ant kapsulės juodai atspausdinta „XL184 20mg“. Kapsulėje yra balkšvi ar balti milteliai.

Kietosios kapsulės yra oranžinės, ant kapsulės juodai atspausdinta „XL184 80mg“. Kapsulėje yra balkšvi ar balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

COMETRIQ skirtas gydyti suaugusiuosius pacientus, sergančius progresuojančia, nerezekutuota lokaliai progresavusia (vietiskai išplitusia) ar metastazine meduline skyd liaukės karcinoma.

Pacientams, kuriems žinoma, kad nėra transfekcijos metu pakitusio (angl. *rearranged during transfection*, RET) geno mutacijos arba apie tai nežinoma, prieš nusprendžiant dėl individualaus gydymo, reikia atsižvelgti, kad nauda gali būti mažesnė (žr. svarbią informaciją 5.1 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą COMETRIQ turi pradėti gydytojas, patyręs skirti vaistinius preparatus nuo vėžio.

Dozavimas

COMETRIQ (kabozantinibo) kapsulės ir CABOMETYX (kabozantinibo) tabletės nėra biologiškai ekvivalenčios ir jų vartojimo tarpusavyje keisti negalima (žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama COMETRIQ dozė yra 140 mg kartą per parą, vartojant vieną 80 mg oranžinę kapsulę ir tris 20 mg pilkas kapsules. Gydymą reikia tęsti, kol pacientui nebebus klinikinės naudos iš gydymo arba kol pasireikš nepriimtinas toksiškumas.

Reikia tikėtis, kad dėl toksiškumo daugumai pacientų, gydytų COMETRIQ, reikės kartą ar kelis kartus koreguoti dozę (sumažinti ir (arba) nutraukti). Todėl pirmąsias aštuonias gydymo savaites pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Gydant įtariamas nepageidaujamas reakcijas į vaistą, gali reikėti laikinai nutraukti gydymą COMETRIQ ir (arba) sumažinti dozę. Kai reikia sumažinti dozę, rekomenduojama sumažinti iki 100 mg per parą, vartojant vieną 80 mg oranžinę kapsulę ir vieną 20 mg pilką kapsulę, o po to - 60 mg per parą, vartojant tris 20 mg pilkas kapsules.

Vartojimą rekomenduojama nutraukti gydant CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 3 laipsnio ar didesnę toksiškumą ar netoleruojamą 2 laipsnio toksiškumą.

Dozę mažinti rekomenduojama pasireiškus reiškiniams, kurie, būdami pastoviais, taptų sunkiais ar netoleruojamais.

Kadangi dauguma reiškinių gali pasireikšti anksti gydymo kurso metu, pirmąsias aštuonias gydymo savaites gydytojas turi kruopščiai įvertinti pacientą ir nustatyti, ar reikia keisti dozę. Reiškiniai, kurie paprastai prasideda anksti, yra hipokalcemija, hipokalemija, trombocitopenija, hipertenzija, plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES) bei virškinimo sistemos reiškiniai (pilvo ar burnos skausmas, gleivinės uždegimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas).

Kai kurių sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., virškinimo sistemos fistulė) pasireiškimas priklauso nuo suminės dozės ir gali atsirasti vėlyvoje gydymo stadijoje.

Jeigu pacientas praleidžia dozę, praleistos dozės nereikia išgerti, jeigu iki kitos dozės liko mažiau nei 12 valandų.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, reikia vartoti atsargiai ir reikia vengti ilgai vartoti kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Reikia apsvarstyti alternatyvių kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie neveikia arba gali minimaliai indukuoti ar slopinti CYP3A4, pasirinkimą.

Senyvi pacientai

Nerekomenduojama specialiai koreguoti dozę kabozantinibą vartojant senyviems žmonėms (> 65 metų). Tačiau stebėta didesnio sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) dažnio tendencija 75 metų ir vyresniems asmenims.

Rasė

Yra nedaug patirties kabozantinibą vartojant ne baltodžiams pacientams.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kabozantinibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai – vidutiniškai sutrikusi.

Kabozantinibo vartoti nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi, nes saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai nebuvo nustatytas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai ar vidutiniškai, rekomenduojama kabozantinibo dozė yra 60 mg kartą per parą. Rekomenduojama atidžiai stebėti šių pacientų bendrąjį saugumą (žr. 5.2 skyrių), nes gali reikėti pakoreguoti dozę ar laikinai nutraukti vartojimą. Kabozantinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, nes saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai nebuvo nustatytas.

Pacientai, kurių širdies funkcija sutrikusi

Yra nedaug duomenų apie pacientus, kurių širdies funkcija sutrikusi. Nėra specialių dozavimo rekomendacijų.

Vaikų populiacija

Kabozantinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams dar neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

COMETRIQ yra skirtas vartoti per burną. Kapsulę reikia nuryti visą ir neatidaryti. Pacientams reikia nurodyti nieko nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš COMETRIQ vartojimą ir 1 valandą po to.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pagrinidiniame klinikiniame tyrime dozė sumažinta arba nutrauktas vartojimas atitinkamai 79% ir 72% kabozantinibu gydytiems pacientams. Dozė du kartus sumažinti reikėjo 41% pacientų. Laiko iki pirmo dozės mažinimo mediana buvo 43 dienos, o laiko iki pirmo dozės nutraukimo mediana buvo 33 dienos. Todėl pirmąsias aštuonias gydymo savaites rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus (žr. 4.2 skyrių).

Hepatotoksiškumas

Pacientams, gydytiems kabozantinibu, dažnai buvo pastebimi kepenų funkcijos tyrimų (įskaitant alaninamintransferazės [ALT], aspartatamintransferazės [AST] ir bilirubino padidėjimą) nuokrypiai. Prieš pradedant gydymą kabozantinibu rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimus (ALT, AST ir bilirubino) ir juos kartoti gydymo kurso metu, atidžiai stebint paciento būklę. Pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimų rezultatai pablogėjo, tikėtina, dėl gydymo kabozantinibu (t.y., nesant kitų akivaizdžių priežasčių), reikia sumažinti vaistinio preparato dozę ar sustabdyti vaistinio preparato skyrimą, vadovaujantis 4.2 skyriuje pateiktomis dozės koregavimo rekomendacijomis.

Perforacijos, fistulės ir intraabdominaliniai abscesai

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta sunkių virškinimo trakto (VT) perforacijų ir fistulių, kartais mirtinų, bei intraabdominalinių abscesų. Pacientus, kuriems buvo taikyta spindulinė terapija, serga uždegimine žarnyno liga (pvz., Krono liga, opiniu kolitu, peritonitu ar divertikulitu), turi vėžinę trachėjos, bronchų ar stemplės infiltraciją, turi ankstesnės virškinimo sistemos operacijos komplikacijų (ypač susijusių su sulėtėjusiu ar neviseišku sugijimu) arba turi ankstesnės spindulinės terapijos krūtinės ertmės komplikacijų (įskaitant tarpuplautį), reikia kruopščiai įvertinti prieš pradedant gydymą kabozantinibu ir po to reikia atidžiai stebėti, ar nėra perforacijos ir fistulių simptomų. Mukozito pasireiškimo po gydymo pradžios atvejais reikia tinkamai atmesti ne virškinimo sistemos fistulę. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams, kurie patyrė virškinimo sistemos perforaciją, virškinimo sistemos ar ne virškinimo sistemos fistulę.

Tromboemboliniai reiškiniai

Venų tromboembolijos, įskaitant plaučių emboliją, ir kartais mirtinų arterijų tromboembolijos reiškiniai buvo stebėti vartojant kabozantinibą. Kabozantinibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra šių reiškinų rizika arba kuriems jie buvopasireiškę. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams, kuriems išsivystė ūminis miokardo infarktas arba kita kliniškai reikšminga arterijų tromboembolinė komplikacija.

Kraujavimas

Vartojant kabozantinibą buvo stebėtas smarkus, kartais mirtinas kraujavimas. Pacientus, kuriems yra įrodymų, kad naviko apimta trachėja ar bronchai arba prieš pradedant gydymą yra buvę atsikosėjimo krauju, prieš pradedant gydymą kabozantinibu, reikia kruopščiai įvertinti. Kabozantinibo negalima skirti pacientams, kurie sunkiai kraujavo ar neseniai atsikosėjo krauju.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradedant gydyti kabozantinibu, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Virškinimo trakto (VT) sutrikimai

Dažniausiai buvo pranešama apie šias nepageidaujamas VT reakcijas: viduriavimą, pykinimą / vėmimą, sumažėjusį apetitą ir stomatitą / burnos skausmą (žr. 4.8 skyrių). Siekiant išvengti dehidratacijos, elektrolitų pusiausvyros sutrikimo ir svorio netekimo reikalinga greita medicininė pagalba, įskaitant palaikomąjį gydymą vaistiniais preparatais nuo vėmimo ir viduriavimo ar

antacidiniais vaistiniais preparatais. Jei pasireiškia nuolatinės ar pasikartojančios VT nepageidaujamos reakcijos, reikia apsvarstyti laikinai nutraukti dozavimą ar sumažinti kabozantinibo dozę arba visai nutraukti jo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Žaizdos komplikacijos

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta žaizdų komplikacijų. Gydomą kabozantinibu reikia nutraukti mažiausiai 28 dienoms prieš planinę operaciją, įskaitant dantų chirurginį gydymą ar invazines dantų procedūras, jeigu įmanoma. Sprendimą vėl pradėti gydymą kabozantinibu po operacijos turi būti pagrįstas klinikiniu sprendimu pagal tinkamą žaizdos gijimą. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams su žaizdos gijimo komplikacijomis, kai reikia medicininės intervencijos.

Hipertenzija

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta hipertenzija, įskaitant hipertenzinę krizę. Prieš pradedant gydymą kabozantinibu, kraujo spaudimas turi būti gerai sureguliuotas. Pradėjus gydymą kabozantinibu, kraujospūdį reikia pradėti stebėti anksti ir tai daryti reguliariai, jei reikia, taikyti atitinkamą antihipertenzinį gydymą. Išliekant hipertenzijai, nepaisant antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojimo, gydymą kabozantinibu reikia laikinai nutraukti, kol bus pasiekta kraujo spaudimo kontrolė, vėliau gydymą kabozantinibu galima tęsti, skiriant sumažintą dozę. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti, jeigu hipertenzija yra sunki ir išlieka, nepaisant antihipertenzinio gydymo ir kabozantinibo dozės sumažinimo. Hipertenzinės krizės atveju kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Osteonekrozė

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejų. Prieš pradedant vartoti kabozantinibą reikia ištirti burną ir periodiškai tikrinti gydant kabozantinibu. Pacientams reikia patarti dėl burnos higienos. Gydymą kabozantinibu reikia sustabdyti mažiausiai 28 dienoms prieš planinį operacinį dantų gydymą ar invazines dantų procedūras, jeigu įmanoma. Reikia būti atsargiems gydant pacientus, kurie vartoja preparatus, susijusius su ŽON, pvz., bisfosfonatus. Nutraukite kabozantinibą pacientams, kuriems yra ŽON.

Plaštakų - pėdų eritrodizestezijos sindromas

Vartojant kabozantinibą buvo stebėtas plaštakų - pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES). Kai PPES yra sunkus, reikia apsvarstyti gydymo kabozantinibu nutraukimą. Kai PPES sumažės iki 1 laipsnio, kabozantinibą vėl pradėti vartoti reikėtų mažesne doze.

Proteinurija

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta proteinurija. Gydymo kabozantinibu metu reikia reguliariai stebėti baltymą šlapime. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams, kuriems išsivystė nefrozinis sindromas.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas

Vartojant kabozantinibą buvo stebėtas užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES). UGES turi būti įtartas kiekvienam pacientui, kuriam pasireiškia bet kokie simptomai, leidžiantys numanyti diagnozę, tokie kaip traukuliai, galvos skausmas, regėjimo sutrikimai, sumišimas ar psichinės funkcijos pakitimai. Pacientams, sergantiems UGES, gydymą kabozantinibu reikia nutraukti.

QT intervalo pailgėjimas

Kabozantinibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra buvęs pailgėjęs QT intervalas, pacientams, kurie vartoja antiaritminių vaistinių preparatų arba pacientus, jau sergančius širdies liga, bradikardija arba elektrolitų pusiausvyros sutrikimais. Vartojant kabozantinibą, reikia apsvarstyti periodinį EKG ir elektrolitų (kalcio, kalio ir magnio serume) stebėjimą. Stipriais CYP3A4 inhibitoriais, kurie gali padidinti kabozantinibo koncentraciją plazmoje, reikia gydyti atsargiai.

CYP3A4 induktoriai ir inhibitoriai

Kabozantinibas yra CYP3A4 substratas. Kabozantinibą skiriant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu padidėjo kabozantinibo koncentracija plazmoje. Kabozantinibą su preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, reikia skirti atsargiai. Kabozantinibą skiriant kartu su stipriu CYP3A4

induktoriumi rifampicinu sumažėjo kabozantinibo koncentracija plazmoje. Todėl reikia vengti kartu su kabozantinibu ilgai skirti preparatus, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai. (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

P glikoproteino substratai

Dvikrypčiame tyrime naudojant MDCK-MDR1 ląsteles kabozantinibas buvo P-glikoproteino (Pgp) pernašos inhibitorius ($IC_{50} = 7,0 \mu\text{mol/l}$), tačiau ne substratas. Todėl kabozantinibas gali padidinti kartu skiriamų Pgp substratų koncentraciją plazmoje. Tiriamuosius reikia perspėti dėl Pgp substrato (pvz., feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, pozakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololo, tolvaptano) vartojimo skiriant kabozantinibą.

MRP2 (ang. multi-drug resistance protein 2) inhibitoriai

Paskyrus MRP2 inhibitorių gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje. Todėl kartu vartojant MRP2 inhibitorių (pvz., ciklosporiną, efavirenzą, emtricitabiną), reikia būti atsargiems.

Pagalbinės medžiagos

Natris

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis kabozantinibui

CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai

Stiprų CYP3A4 inhibitorių ketokonazolą (400 mg per parą 27 dienas) skiriant sveikiems savanoriams kabozantinibo klirensas sumažėjo (iki 29%) ir iki 38% padidėjo vienos dozės kabozantinibo koncentracija plazmoje (AUC). Todėl stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., ritonavirą, itraconazolą, eritromiciną, klaritromiciną, greipfrutų sultis) su kabozantinibu reikia skirti atsargiai.

Stiprų CYP3A4 induktorių rifampiciną (600 mg per parą 31 dieną) skiriant sveikiems savanoriams kabozantinibo klirensas padidėjo (4,3 karto) ir iki 77% sumažėjo vienos dozės kabozantinibo koncentracija plazmoje (AUC). Todėl reikia vengti stiprius CYP3A4 induktorius (pvz., fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, fenobarbitalį arba augalinius preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolės [*Hypericum perforatum*]) ilgai skirti su kabozantinibu.

Skrandžio pH keičiančios medžiagos

Protonų siurblio inhibitoriaus (PSI) ezomeprazolo (40 mg per parą 6 dienas) skirimas kartu su viena 100 mg kabozantinibo doze sveikiems savanoriams nedarė kliniškai reikšmingo poveikio kabozantinibo ekspozicijai plazmoje (AUC). Kai skrandžio pH keičiančios medžiagos (t.y. PSI-ai, H₂ receptorių antagonistai ir rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai) skiriamos kartu su kabozantinibu, jo dozės keisti nereikia.

MRP2 inhibitoriai

In vitro duomenys rodo, kad kabozantinibas yra MRP2 substratas. Todėl paskyrus MRP2 inhibitorių, gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje.

Tulžies druskas surišantys vaistiniai preparatai

Tulžies druskas surišantys vaistiniai preparatai, pvz., kolestimaminas ir kolesevelamas, gali sąveikauti su kabozantinibu ir gali trikdyti absorbciją (ar reabsorbciją) dėl ko gali sumažėti poveikis (žr. 5.2 skyrių). Šių galimų sąveikų klinikinė reikšmė nežinoma.

Kabozantinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Kabozantinibo poveikis kontraceptinių steroidų farmakokinetikai nebuvo tirtas. Kadangi negalima užtikrinti nepasikeitusio kontracepcinio poveikio, rekomenduojama naudoti papildomą kontraceptinį metodą, pvz., barjerinį metodą.

Kadangi kabozantinibas intensyviai jungiasi su plazmos baltymais (žr. 5.2 skyrių), galima sąveika su varfarinu dėl jo išstūmimo iš junginių su baltymais. Tokio derinio vartojimo atveju reikia stebėti TNS reikšmes.

P glikoproteino substratai

Dvikrypčiame tyrime naudojant MDCK-MDR1 ląsteles kabozantinibas buvo P-glikoproteino (Pgp) pernašos inhibitorius ($IC_{50} = 7,0 \mu\text{mol/l}$), tačiau ne substratas. Todėl kabozantinibas gali padidinti kartu skiriamų Pgp substratų koncentraciją plazmoje. Tiriamuosius reikia perspėti dėl Pgp substrato (pvz., feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, pozakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololo, tolvaptano) vartojimo skiriant kabozantinibą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti nėštumo vartojant kabozantinibą. Kabozantinibą vartojančių vyrų partnerės taip pat turi vengti nėštumo. Gydomo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą vyrai ir moterys bei jų partneriai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Kadangi geriamų kontraceptikų negalima laikyti „veiksmingu kontracepcijos metodu“, juos reikia vartoti kartu su kitu metodu, pvz., barjeriniu (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Neatlikta tyrimų su nėščiomis moterimis, vartojančiomis kabozantinibą. Tyrimai su gyvūnais parodė embriofetalinį ir teratogeninį poveikius (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas. Kabozantinibo negalima vartoti nėštumo metu, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti kabozantinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar kabozantinibas ir (arba) jo metabolitai išskiriami su motinos pienu. Dėl galimo žalos kūdikiui, motinos turi nutraukti žindymą kabozantinibo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie žmonių vaisingumą. Remiantis ikiklinikiniais saugumo duomenimis, vyrų ir moterų vaisingumas gali būti sumažėjęs gydymo kabozantinibu metu (žr. 5.3 skyrių). Tiek vyrams, tiek moterims prieš gydymą reikia patarti pasitarti ir apsvarstyti vaisingumo išsaugojimą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kabozantinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nepageidaujamos reakcijos, pvz., nuovargis ir silpnumas, buvo susiję su kabozantinibu. Todėl vairuoti ir valdyti mechanizmus rekomenduojama atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kabozantinibu, yra pneumonija, gleivinės uždegimas, hipokalcemija, disfagija, dehidratacija, plaučių embolija ir hipertenzija. Dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė mažiausiai 20% pacientų) buvo viduriavimas, PPES, svorio sumažėjimas, sumažėjęs apetitas, pykinimas, nuovargis, disgeuzija, plaukų spalvos pasikeitimas, hipertenzija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, gleivinės uždegimas, padidėjęs astenija ir disfonija.

Dažniausias laboratorinių rodiklių pakitimas buvo padidėjęs aspartataminotransferazės (AST), alaninaminotransferazės (ALT), šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas, padidėjusi limfopenija, hipokalcemija, neutropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipomagnezemija ir hipokalemija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA sistemų organų klases ir dažnio kategorijas. Dažnis pagrįstas visais laipsniais ir apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka.

1 lentelė. Su kabozantinibu stebėti nepageidaujami poveikiai

Infekcijos ir infestacijos	
Dažnas	abscesas* (įskaitant vidaus organų, odos, dantų), pneumonija, folikulitas, grybelinė infekcija (įskaitant odos, burnos, genitalijų)
Nedažnas	aspergiloma
Endokrininiai sutrikimai	
Dažnas	Hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	sumažėjęs apetitas, hipokalcemija ^c , hipokalemija ^c , hipomagnezemija ^c
Dažnas	dehidratacija*, hipoalbuminemija ^c , hiperbilirubinemija ^d , hipofosfatemija ^c
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	nerimas, depresija, sumišimo būseną
Nedažnas	neįprasti sapnai, deliras
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	disgeuzija, galvos skausmas, svaigulys
Dažnas	smegenų kraujotakos sutrikimai*, periferinė neuropatija, parestezija, skonio nebuvimas, drebėjimas
Nedažnas	ataksija, dėmesio sutrikimas, hepatinė encefalopatija, sąmonės netekimas, kalbos sutrikimas, grįžtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromas*
Akių sutrikimai	
Dažnas	sutrikusi rega
Nedažnas	katarakta, konjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas	ausų skausmas, ūžesys
Nedažnas	susilpnėjusi klausa
Širdies sutrikimai	
Dažnas	prieširdžių virpėjimas
Nedažnas	krūtinės angina, supraventrikulinė tachikardija
Dažnis nežinomas	miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	hipertenzija ^{*f}
Dažnas	hipotenzija ^g , giliųjų venų trombozė*, venų trombozė*, arterijų trombozė*, blyškumas, galūnių šalimas
Nedažnas	hipertenzinė krizė ^h , arterijų embolija
Dažnis nežinomas	aneurizmos ir arterijų disekacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	disfonija, burnos ir ryklės skausmas
Dažnas	ne virškinimo sistemos fistulė* (įskaitant trachėjos, pneumomediastinumo, trachėjos - stemplės), plaučių embolija*, kraujavimas iš kvėpavimo takų* (įskaitant plaučius, bronchus, trachėją), aspiracinė pneumonija
Nedažnas	atelektazė, ryklės edema, pneumonitas, pneumotoraksas

Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	viduriavimas*, pykinimas*, stomatitas, vidurių užkietėjimas, vėmimas*, pilvo skausmas ^e , dispepsija, rijimo sutrikimas, liežuvio skausmas
Dažnas	virškinimo trakto perforacija*, virškinimo trakto fistulė*, kraujavimas iš virškinimo trakto*, pankreatitas, hemorojus, išangės įplėša, išangės uždegimas, cheilitas
Nedažnas	Ezofagitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	tulžies takų akmenligė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	plaštakų - pėdų eritrodizestezijos sindromas*, plaukų spalvos pasikeitimas, išbėrimas, odos sausumas, alopecija, eritema
Dažnas	hiperkeratozė, aknė, pūslė, sutrikęs plaukų augimas, odos lupimasis, odos hipopigmentacija
Nedažnas	odos opa, telangiektazija
Dažnis nežinomas	odos vaskulitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	sąnarių skausmas, raumenų spazmas, skausmas galūnėse
Dažnas	krūtinės ląstos raumenų ir skeleto skausmas, žandikaulio osteonekrozė*
Nedažnas	Rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	proteinurija*, dizurija, hematurija
Nedažnas	ūminis inkstų nepakankamumas
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai	
Nedažnas	ūminis inkstų nepakankamumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis, gleivinės uždegimas, astenija
Dažnas	sutrikęs žaizdų gijimas*, drebulys, veido edema
Nedažnas	cista, veido skausmas, lokali edema
Tyrimai	
Labai dažnas	padidėjęs svoris, padidėjęs ALT, AST ir ALP aktyvumas serume, padidėję LDH aktyvumas kraujyje, padidėjęs TSH aktyvumas kraujyje ^d , trombocitopenija ^a
Dažnas	kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas, limfopenija ^a , neutropenija ^a , padidėjęs lipazės aktyvumas
Nedažnas	aktyvinto dalinio tromboplastino laikas, padidėjęs eozinofilų skaičius ^b , padidėjęs trombocitų skaičius ^b

*Daugiau informacijos pateikiama 4.8 skyriuje, atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinime.

Toliau pateikti terminai buvo sujungti siekiant priskirti tinkamą dažnio kategoriją:

^a Sumažėję hematologiniai rodikliai: limfopenija ir sumažėjęs limfocitų skaičius; neutropenija ir sumažėjęs neutrofilų skaičius; trombocitopenija ir sumažėjęs trombocitų skaičius.

^b Padidėję hematologiniai rodikliai: padidėjęs eozinofilų skaičius ir eozinofilija; padidėjęs trombocitų skaičius ir trombocitozė.

^c Sumažėję biocheminiai rodikliai: hypoalbuminemija ir sumažėjęs albumino kiekis kraujyje; hipokalcemija ir sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje; hipokalemija ir sumažėjęs kalio kiekis kraujyje; hipomagnemija ir sumažėjęs magnio kiekis kraujyje; hipofosfatemija ir fosforo kiekio kraujyje sumažėjimas.

^d Padidėję biocheminiai rodikliai: hiperbilirubinemija ir bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas; hipertirozė ir skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio padidėjimas kraujyje.

^e Pilvo skausmas, nemalonus pojūtis pilve, viršutinės ir apatinės pilvo dalies skausmas.

^f Hipertenzija ir kraujo spaudimo padidėjimas.

^g Hipotenzija ir kraujo spaudimo sumažėjimas.

^h Cometrių klinikinių tyrimų metu pranešimų apie hipertenzinę krizę nebuvo. Dažnis paremtas apibendrintais kabozantinibo duomenimis (įskaitant Cabometyx 60 mg tablečių duomenis).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) reikšmė, viršijanti normą, po pirmosios dozės buvo stebėta 57% pacientų, vartojusių kabozantinibą, palyginus su 19% pacientų, vartojusių placebo (nepaisant pradinio lygio reikšmių) Devyniasdešimt dviem procentams pacientų kabozantinibo grupėje anksčiau buvo atlikta tiroidektomija, ir 89% vartojo skydliaukės hormonus prieš pirmąją dozę.

Kontroliuojamuose vėžiu sergančių pacientų tyrimuose buvo stebėtas nuo pradinio lygio padidėjęs koreguotas QT intervalas, pagal Fridericia (QTcF) 10 - 15 ms, 29 dieną (bet ne 1 dieną) pradėjus gydymą kabozantinibu (140 mg kasdien skiriama doze) (žr. 4.4 skyrių). Šis poveikis nebuvo susijęs su dantelio formos morfologija ar nauju ritmu. Kabozantinibu gydytiems asmenims QTcF nebuvo > 500 ms.

Toliau pateiktų nepageidaujamų poveikių stebėjimo ir valdymo rekomendacijos pateiktos 4.4 skyriuje: perforacijos, fistulės ir intraabdominaliniai abscesai; tromboembolijos reiškiniai; kraujavimas; aneurizmos ir arterijų disekacijos; virškinimo trakto sutrikimai; žaizdų komplikacijos; hipertenzija; osteonekrozė; plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas; proteinurija; užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra specifinio kabozantinibo perdozavimo gydymo ir nebuvo nustatyta galimų perdozavimo simptomų.

Įtariamo perdozavimo atveju kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti palaikomąjį gydymą. Mažiausiai savaitę arba kiek kliniškai atrodys būtina reikia stebėti metabolinius klinikinius laboratorinius parametrus galimoms besikeičiančioms tendencijoms įvertinti. Su perdozavimu susijusias nepageidaujamą reakcijas reikia gydyti simptomiškai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastinis preparatas, proteinkinazės inhibitorius, ATC kodas – L01EX07.

Veikimo mechanizmas

Kabozantinibas yra maža molekulė, kuri slopina kelių receptorių tirozin kinazes (RTK), dalyvaujančias naviko augime ir angiogenezeje, patologinėje kaulų remodeliacijoje ir metastaziniame vėžio progresavime. Buvo vertintas kabozantinibo inhibicinis aktyvumas prieš įvairias kinazes ir buvo nustatytas kaip MET (hepatocitų augimo faktoriaus receptorių baltymo) ir VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) receptorių inhibitorius. Be to, kabozantinibas slopina kitas tirozinkinazes, įskaitant RET, GAS6 receptorių (AXL), kamieninių ląstelių faktoriaus receptorių (KIT) ir į Fms panašią tirozinkinazę 3 (ang. *Fms-like tyrosine kinase-3*, FLT3).

Farmakodinaminis poveikis

Kabozantinibas pasižymi nuo dozės priklausomu naviko augimo slopinimu, naviko regresijos sukėlimu ir (arba) metastazių slopinimu plačiame ikiklinikinių naviko modelių spektre.

Kabozantinibo veiksmingumas buvo stebėtas meduliniu skydliaukės vėžiu sergantiems pacientams su laukinio tipo (nemutavusiu) ar mutavusiu RET.

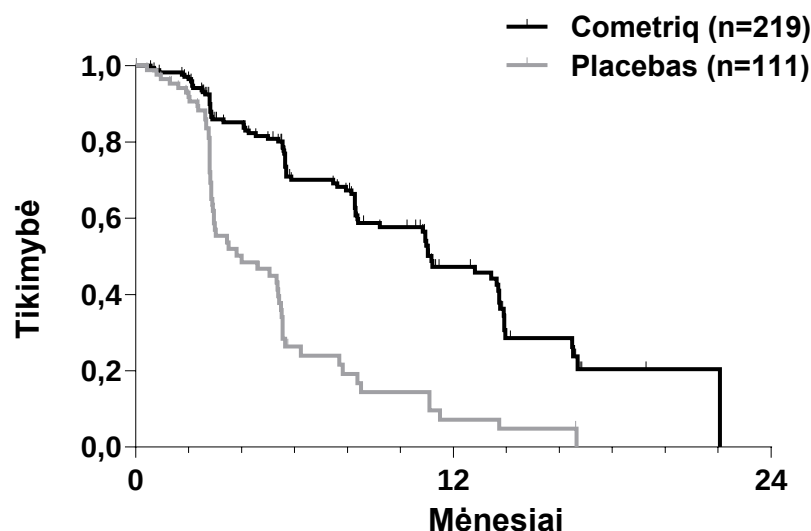
Klinikiniai duomenys apie medulinį skydliaukės vėžį

Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai kontroliuojamas tyrimas, kuriame buvo lyginamas kabozantinibas (N = 219) su placebo (N = 111), buvo atliktas su pacientais, sergančiais nerezekuotinu vietiškai išplitusiu ar metastaziniu meduliniu skydliaukės vėžiu ir kuriems dokumentuotas radiologinis ligos progresavimas per 14 mėnesių iki įtraukimo į tyrimą. Pagrindinis tikslas buvo palyginti išgyvenamumą beligos progresavimo (angl., *progression-free survival*, PFS) pacientams, kurie vartoja kabozantinibą, palyginus su placebo vartojančiais pacientais. Antriniai tikslai buvo palyginti bendrą atsako dažnį (angl., *overall response rate*, ORR) ir bendrą išgyvenamumą (angl., *overall survival*, OS). PFS ir ORR duomenims vertinti buvo naudojama centralizuota, nepriklausoma, koduota vaizdinių duomenų peržiūra. Pacientai buvo gydomi iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo.

PFS analizės rezultatai, remiantis centrinės peržiūros RECIST vertinimu, atskleidė statistiškai reikšmingą PFS trukmės skirtumą, kabozantinibą palyginus su placebo: PFS trukmės mediana buvo 11,2 mėnesio tiriamiesiems kabozantinibo grupėje, palyginus su 4,0 mėnesio tiriamiesiems placebo grupėje (stratifikuota santykinė rizika, angl. *hazard ratio*, [HR] = 0,28; 95% PI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; 1 paveikslas). PFS rezultatai buvo pastovūs visuose pradinuose ir vertintuose demografiniuose pogrupiuose, įskaitant ankstesnį gydymą tirozinkinazės inhibitoriais (kuriuos galima derinti su preparatais, veikiančiais su antiangiogeneze susijusius patologinius procesus), RET mutacijos būseną (įskaitant tiriamuosius, kuriems dokumentais patvirtinta, kad neturi RET mutacijos), ankstesnę priešvėžinę ar spindulinę terapiją būseną ar kaulų metastazių buvimą.

Tiriamųjų kabozantinibo grupės ir placebo grupės tiriamųjų ORR buvo 27,9% ir 0%, atitinkamai ($p < 0,0001$; 2 lentelė). Objektvios atsako trukmės mediana buvo 14,6 mėnesio (95% PI: 11,1; 17,5) tiriamiesiems kabozantinibo grupėje.

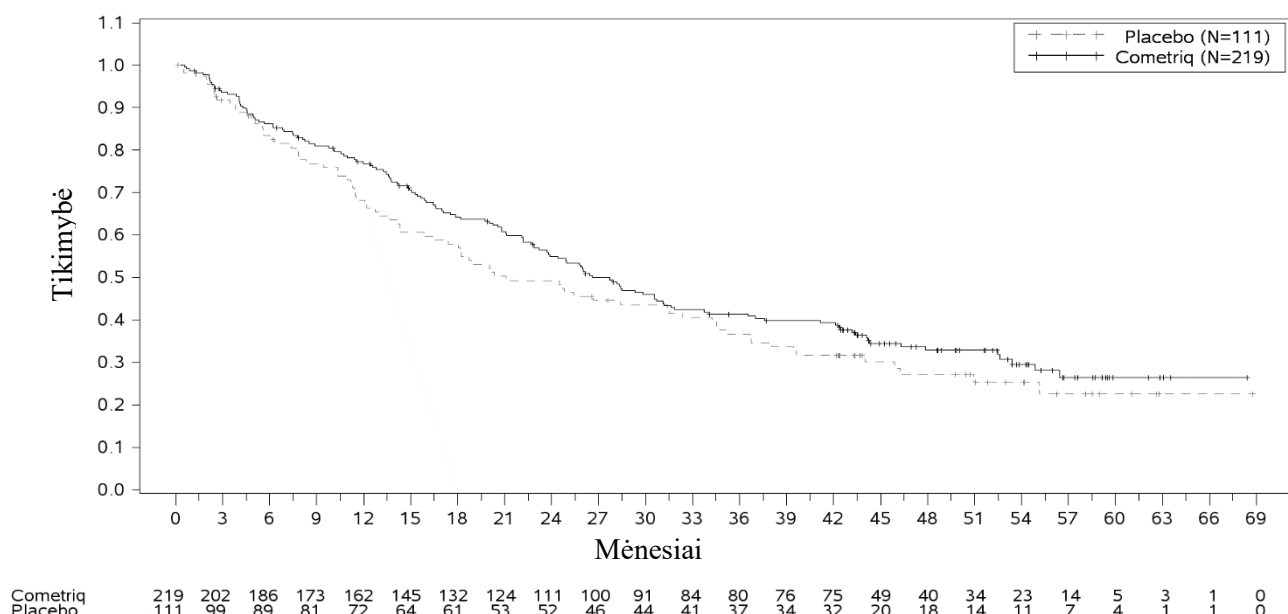
1 paveikslas. Išgyvenamumo beligos progresavimo Kaplan Meier kreivė



Rizikos grupės tiriamųjų skaičius								
Mėnuo	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebas	111	35	11	6	3	2	0	0

Galutinė OS analizė buvo atlikta įvykus 218 įvykių (mirčių), kuri parodė vidutinio išgyvenamumo kabozantinibo grupėje padidėjimo 5,5 mėnesio polinkį: mediana (mėnesiais) 26,6 kabozantinibas, palyginus su 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12], p = 0.2409).

2 paveikslas. Bendro išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė



2 lentelė. Pagrindinių veiksmingumo duomenų santrauka

	Kabozantinibas	Placebas
Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo	11,2 mėnesio	4,0 mėnesiai
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p<0,0001	
Vidutinis bendras išgyvenamumas	26,6 mėnesiai	21,1 mėnesio
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
Bendras atsako dažnis^a (95% PI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Atsako trukmė; mediana (95% PI)	14,6 mėnesio (11,1; 17,5)	N/A
Ligos kontrolės dažnis^b (95% PI)	55,3% (48,3%; 62,2%)	13,5% (7,6%; 21,6%)
Kalcitonino atsakas^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
CEA atsakas^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Atsakas = CR + PR

^b Ligos kontrolės dažnis = SD+ ORR

^c CEA (ang. *Carcinoembryonic Antigen*). Įtraukti net ir tie pacientai, kurie buvo vertintini atsakui

RET mutacijos būseną

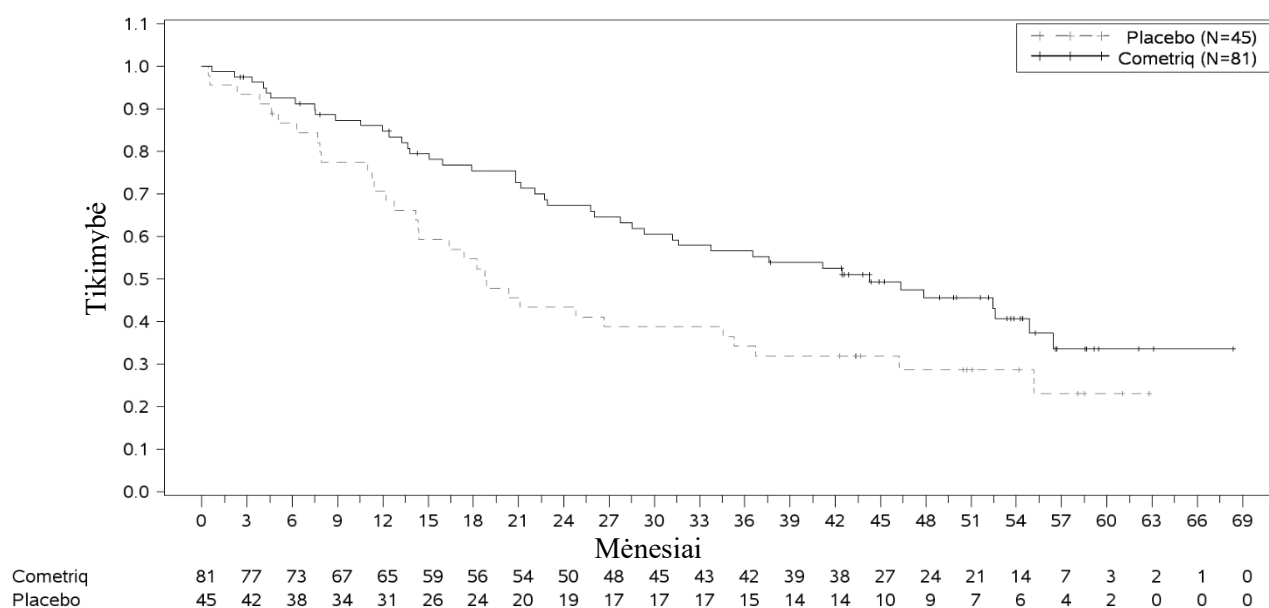
Iš 215 tiriamųjų, kuriems pakanka duomenų nustatyti mutacijos būseną, 78,6% (n=169) buvo klasifikuoti *RET* mutacijos teigiami (yra *RET* mutacija) (iš kurių 126 M918T mutacija buvo teigiama) ir 21,4% (n=46) buvo klasifikuoti *RET* mutacijos neigiami (nėra *RET* mutacijos). Papildomiems 115 tiriamųjų *RET* mutacijos būsenos negalima nustatyti arba ji neaiški. Visuose trijuose pogrupiuose padidėjęs PFS kabozantinibo grupėje, palyginus su placebo grupe (santykinė rizika 0,23, 0,53 ir 0,30 atitinkamai teigiamos, neigiamos ir nežinomos *RET* mutacijos pogrupis, atitinkamai). Objektivūs

atsako dažniai, nustatyti šiuose pogrupiuose, apskritai atitiko PFS rezultatus, kai *RET* mutacijos teigiami, neigiami ir nežinomos būsenos grupės naviko atsako dažnis buvo atitinkamai 32%, 22% ir 25%.

Tolimesnė genetinė analizė parodė, kad nedidelei pacientų daliai buvo užslėpta somatinių navikų mutacijos *HRAS*, *KRAS* ir *NRAS* genuose. Šiems pacientams (n=16) buvo reikšmingas PFS (0,15 HR) pailgėjimas, o objektyvus atsako dažnis - 31%. *RET* mutacijos neigiami pacientai, kuriems nėra RAS mutacijos įrodymų (n=33), buvo sumažėjusi kabozantinibo nauda PFS (0,87 HR) ir mažesnis 18% atsako dažnis, palyginus su kitų mutacijų pogrupiais.

Reikšmingas OS pagerėjimas buvo stebėtas *RET* M918T teigiamos mutacijos pacientų pogrupyje (n=81/219 kabozantinibo grupė): 44,3 mėnesio kabozantinibo grupėje, palyginus su 18,9 mėnesio placebo grupėje (HR = 0,60, p = 0,0255). Neigiamos ar nežinomos *RET* M918T pogrupiuose OS nepagerėjo.

3 paveikslas. OS tarp tiriamųjų su *RET* M918T mutacija Kaplan-Meier OS analizė



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kabozantinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant piktybinius solidinius navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Kabozantinibą vartojant per burną, didžiausia kabozantinibo koncentracija plazmoje pasiekama po 2-5 valandų po dozės pavartojimo. Plazmos koncentracijos savybės rodo antrą absorbcijos piką apytiksliai po 24 valandų po vartojimo, kas reiškia, kad kabozantinibui būdinga enterohepatinė recirkuliacija.

Kartotinių 140 mg kabozantinibo paros dozių vartojimas 19 dienų įtakojė apytiksliai 4-5 kartus didesnę kabozantinibo akumuliaciją (remiantis AUC), palyginus su vienkartinė doze; pusiausvyrinė koncentracija pasiekama apytiksliai 15 dieną.

Sveikiems savanoriams labai riebus maistas padidino C_{max} ir AUC reikšmes (atitinkamai 41% ir 57%), palyginus su būkle nevalgius, skiriant vienkartinę 140 mg per burną vartojamą kabozantinibo

dozę. Nėra informacijos apie tikslų maisto poveikį pavalgį po 1 valandos po kabozantinibo pavartojimo.

Sveikiems tiriamiesiems suvartojus vienkartinę 140 mg dozę, kabozantinibo kapsulių ir tablečių bioekvivalentiškumas nebuvo įrodytas. Buvo pastebėtas 19 % $C_{\max}$ padidėjimas tabletes (CABOMETYX) lyginant su kapsulėmis (COMETRIQ). Kabozantinibo tablečių (CABOMETYX) ir kapsulių (COMETRIQ) AUC buvo panašūs (<10 % skirtumas).

Pasiskirstymas

Daug kabozantinibo žmogaus plazmoje *in vitro* jungiasi prie baltymų ($\geq 99,7\%$). Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) modeliu, pasiskirstymo tūris (V/F) yra apytiksliai 349 l (SN: $\pm 2,73\%$). Jungimasis prie baltymų nebuvo pakitęs tiriamiesiems, kurių inkstų ar kepenų funkcija buvo lengvai ar vidutiniškai sutrikusi.

Biotransformacija

Kabozantinibas buvo metabolizuojamas *in vivo*. Plazmoje buvo keturi pirminio junginio metabolitai, kurių ekspozicija (AUC) buvo didesnė nei 10%: XL184-N-oksidas, XL184 amido skilimo produktas, XL184 monohidroksi sulfatas ir 6-desmetilo amido skilimo produkto sulfatas. Du nekonjuguoti metabolitai (XL184-N- oksidas ir XL184 amido skilimo produktas), kurie sudarė <1% pirminio kabozantinibo tikslinės kinazės slopinimo pajėgumo, kiekvienas sudarė <10% bendros su vaistu susijusios koncentracijos plazmoje.

Kabozantinibas yra CYP3A4 metabolizmo substratas *in vitro*, kaip neutralizuojantis antikūnas prieš CYP3A4 inhibavo metabolito XL184 N-oksido susidarymą >80%, inkubuojant NADPH katalizuojamose žmogaus kepenų mikrosomose (HLM); tuo tarpu neutralizuojantys antikūnai prieš CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP2E1 neturėjo poveikio kabozantinibo metabolitų susidarymui. Neutralizuojantis antikūnas prieš CYP2C9 pasižymėjo minimaliu poveikiu kabozantinibo metabolitų susidarymui (t.y. sumažėjimas <20%).

Eliminacija

Vienkartinės dozės tyrimuose su sveikais savanoriais kabozantinibo galutinis pusinės eliminacijos iš plazmos periodas yra apytiksliai 120 valandų. Vėžiu sergančių pacientų vidutinis klirensas (CL/F), esant pusiausvyrinei koncentracijai, populiacijos farmakokinetikos (FK) analizėje yra 4,4 l/val. Per 48 dienų rinkimo laikotarpį po vienkartinės ^{14}C -kabozantinibo dozės sveikiems savanoriams apytiksliai 81% viso paskirto radioaktyvumo buvo pašalintas 54% su išmatomis ir 27% su šlapimu.

Ypatingų pacientų populiacijų farmakokinetika

Inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rezultatai rodo, kad plazmos kabozantinibo geometrinio mažiausio kvadrato vidurkis, $C_{\max}$ ir $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ buvo 19% ir 30% didesni tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai ($C_{\max}$ 91,60% – 155,51%; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 98,79% – 171,26% PI - 90%) ir 2% bei 6-7% didesnis ($C_{\max}$ 78,64% – 133,52%; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 79,61% – 140,11% PI – 90%), tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai, palyginus su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Pacientai su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, nebuvo tirti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, rezultatai rodo, kad poveikis ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) padidėjo 81% ir 63% tiriamiesiems, kurių kepenų sutrikimas lengvas ar vidutinis, atitinkamai ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 90% PI: 121,44% – 270,34% lengvo ir 107,37% – 246,67% vidutinio). Pacientai su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu nebuvo tirti.

Rasė

Nėra duomenų, leidžiančių nustatyti rasinius FK skirtumus.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės nurodytos toliau.

Kartotinės dozės žiurkių ir šunų iki 6 mėnesių toksiškumo tyrimuose toksiškumo organai taikiniai buvo virškinimo traktas, kaulų čiulpai, limfinis audinys, inkstai, antinksčių ir lytinės sistemos audiniai. Nebuvo stebėta šių duomenų nepageidaujamų poveikių lygio (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL), kai buvo žemiau žmonių klinikinės ekspozicijos lygio esant numatytai terapinei dozei.

Kabozantinibas neatskleidė mutageniškumo ar klastogeninio poveikio standartiniame genotoksiškumo tyrimų rinkinyje. Kabozantinibo kancerogeniškumas buvo tiriamas su dviejų rūšių gyvūnais: rasH2 transgeninėmis pelėmis ir *Sprague-Dawley* žiurkėmis. 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrime pastebėta, kad su kabozantinibo vartojimu susijusius neoplastinius radinius sudarė padidėjęs gerybinio antinksčių šerdies auglio feochromocitomos (izoliuotos arba pasireiškiančios kartu su piktybine feochromocitoma – kompleksinės piktybinės feochromocitomos) dažnis abiejų lyčių tiriamiesiems gyvūnams, kai preparato ekspozicija buvo gerokai mažesnė, nei numatoma ekspozicija žmogaus organizme. Pastebėtų neoplastinių pažeidimų žiurkių organizme klinikinė svarba nėra aiški, tačiau tikėtina, kad nėra didelė. Kabozantinibas nebuvo kancerogeniškas rasH2 pelių modelyje esant šiek tiek didesnei nei numatytajai terapinei ekspozicijai žmonėms.

Žiurkių vaisingumo tyrimai atskleidė sumažėjusį patinų ir patelių vaisingumą. Be to, hipospermatogenezė buvo stebėta šunų patinams esant ekspozicijai, žemesnei nei žmonių klinikinės ekspozicijos lygiai esant numatytajai terapinei dozei.

Embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais. Žiurkėms kabozantinibas sukėlė persileidimą po implantacijos, vaisiaus edemą, vilko gomurį / kiškio lūpą, odos aplaziją ir susisukusią ar rudimentinę uodegą. Triušiams kabozantinibas sukėlė vaisiaus minkštųjų audinių pokyčius (blužnies dydžio sumažėjimą, mažą tarpinę plaučių skiltį ar jos nebuvimą) ir įtakojė padidėjusį bendrų vaisiaus apsigimimų dažnį. Embriono - vaisiaus toksiškumo ir teratogeninių duomenų NAOEL buvo mažesnis nei žmogaus klinikinės ekspozicijos lygiai esant numatytajai terapinei dozei.

Jaunoms žiurkėms (prilyginamos > 2 metų amžiaus vaikų populiacijai), kurioms paskirtas kabozantinibas, padidėjo leukocitų parametrai, pablogėjo hematopoezė, pablogėjo lytiškai subrendusių / nesubrendusių patelių reprodukcinė sistema (be uždelsto makšties atsivėrimo), atsirado dantų anomalijos, sumažėjo kaulų mineralinė masė ir tankis, pasireiškė kepenų pigmentacija ir tulžies latako hiperplazija. Atrodo, kad gimdos / kiaušidžių radiniai ir sumažėjusi hematopoezė buvo laikini, o poveikis kaulų parametrams bei kepenų pigmentacijai buvo ilgalaikis. Jaunų žiurkių (prilyginamų < 2 metų amžiaus vaikų populiacijai) vertinimas nebuvo atliktas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Stearino rūgštis

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Juodasis geležies oksidas (E172) (tik 20 mg kapsulės)

Raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 80 mg kapsulės)

Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PE/PCTFE-Al lizdinės plokštelės su folijos pagrindu, įtvirtintos į antrines karščiu užsandarintas kortelių pakuotes.

Lizdinėse kortelėse yra:

21 x 20 mg kapsulė (60 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

7 x 20 mg ir 7 x 80 mg kapsulės (100 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

arba

21 x 20 mg ir 7 x 80 mg kapsulės (140 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

28 dienų pakuotėje yra:

84 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

56 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

112 kapsulių (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Ipsen Pharma

70 rue Balard

75015 Paris

Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapsulės (60 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg kapsulės (100 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg kapsulės (140 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

EU/1/13/890/004 84 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

EU/1/13/890/005	56 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)
EU/1/13/890/006	112 kapsulių (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. kovo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2021 m. vasario 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

II PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖ KORTELĖ, 60 mg dozė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės
20 mg
60 mg dozė

Pakuotė 60 mg paros dozei.
21 x 20 mg kapsulė (60 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)
Kiekvieną 60 mg paros dozę sudaro trys pilkos 20 mg kapsulės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Pakuotės lapelis paketelio viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

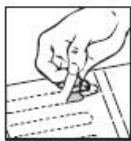
7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

COMETRIQ 20 mg
60 mg/parai dozė

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ, 28 DIENŲ PAKUOTEI, 60 mg dozė (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 mg dozė

28 dienų pakuotė: 84 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg kapsulės) 60 mg paros dozei, kiekis 28 dienoms.

Kiekvieną 60 mg paros dozę sudaro trys pilkos 20 mg kapsulės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dalijimo instrukcijas žr. atskirose lizdinėse kortelėse.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/004 84 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

COMETRIQ 20 mg
60 mg/parai dozė

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖ KORTELĖ, 28 dienų pakuotė, 60 mg dozė (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės
20 mg
60 mg dozė

21 x 20 mg kapsulė (60 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms). 28 dienų pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.

Pakuotė 60 mg paros dozei.
Kiekvieną 60 mg paros dozę sudaro trys pilkos 20 mg kapsulės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/004

84 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖ KORTELĖ, 100 mg dozė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės
20 mg ir 80 mg
100 mg dozė

Pakuotė 100 mg paros dozei.
7 x 20 mg kapsulės ir 7 x 80 mg kapsulės (100 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms).
Kiekvienoje 100 mg paros dozėje yra vienos pilkos 20 mg kapsulės ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
100 mg/parai dozė

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ, 28 DIENŲ PAKUOTEI, 100 mg dozė (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 mg dozė

28 dienų pakuotė: 56 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 7 x 20 mg kapsulės ir 7 x 80 mg kapsulės) 100 mg paros dozei, kiekis 28 dienoms.

Kiekvienoje 100 mg paros dozėje yra vienos pilkos 20 mg kapsulės ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dalijimo instrukcijas žr. atskirose lizdinėse kortelėse.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/005 56 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
100 mg/parai dozė

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖ KORTELĖ, 28 dienų pakuotė, 100 mg dozė (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės
20 mg ir 80 mg
100 mg dozė

7 x 20 mg kapsulės ir 7 x 80 mg kapsulės (100 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms). 28 dienų pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.

Pakuotė 100 mg paros dozei.
Kiekvienoje 100 mg paros dozėje yra vienos pilkos 20 mg kapsulės ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

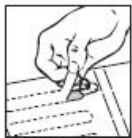
7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/005

56 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖ KORTELĖ, 140 mg dozė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės
20 mg ir 80 mg
140 mg dozė

Pakuotė 140 mg paros dozei.
21 x 20 mg kapsulė ir 7 x 80 mg kapsulės (140 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)
Kiekvienoje 140 mg paros dozėje yra trijų pilkų 20 mg kapsulių ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
140 mg/parai dozė

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ, 28 DIENŲ PAKUOTEI, 140 mg dozė (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

140 mg dozė

28 dienų pakuotė: 112 kapsulių (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg kapsulės ir 7 x 80 mg kapsulės)
140 mg paros dozei, kiekis 28 dienoms.

Kiekvienoje 140 mg paros dozėje yra trijų pilkų 20 mg kapsulių ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dalijimo instrukcijas žr. atskirose lizdinėse kortelėse.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/006 112 kapsulių (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
140 mg/parai dozė

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖ KORTELĖ, 28 dienų pakuotė, 140 mg dozė (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės
20 mg ir 80 mg
140 mg dozė

21 x 20 mg kapsulė ir 7 x 80 mg kapsulės (140 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms). 28 dienų pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.

Pakuotė 140 mg paros dozei.
Kiekvienoje 140 mg paros dozėje yra trijų pilkų 20 mg kapsulių ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

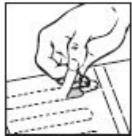
7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

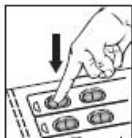
1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/006

112 kapsulių (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės

COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės

kabozantinibo

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra COMETRIQ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant COMETRIQ
3. Kaip vartoti COMETRIQ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti COMETRIQ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra COMETRIQ ir kam jis vartojamas

Kas yra COMETRIQ

COMETRIQ yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos kabozantinibo (S)-malato. Tai yra vaistas, vartojamas meduliniam skydliaukės vėžiui, retos formos skydliaukės vėžiui, kurio negalima pašalinti operacija arba kuris išplito į kitas kūno sritis, gydyti.

Kaip COMETRIQ veikia

COMETRIQ slopina baltymų, vadinamų receptorių tirozino kinazėmis (RTK), kurie dalyvauja ląstelių augime ir naujų kraujagyslių, aprūpinančių ląsteles krauju, vystymesi, veikimą. Vėžinėse ląstelėse gali būti dideli šių baltymų kiekiai ir COMETRIQ slopinant jų veikimą, gali sumažėti naviko augimo greitis bei nutrauktas vėžinių ląstelių aprūpinimas krauju.

COMETRIQ gali sulėtinti arba sustabdyti medulinio skydliaukės vėžio augimą. Jis gali padėti sumažinti navikus, susijusius su šio tipo vėžiu.

2. Kas žinotina prieš vartojant COMETRIQ

COMETRIQ vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija kabozantinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti COMETRIQ, jeigu:

- Jums yra aukštas kraujospūdis;

- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.
- viduriuojat;
- neseniai atkosėjote kraujo arba sunkiai kraujavote;
- pastarąjį mėnesį Jums buvo atlikta operacija (arba planuojama chirurginė procedūra), įskaitant dantų procedūras;
- pastaruosius 3 mėnesius Jums buvo taikoma spindulinė terapija;
- sergate uždegimine žarnyno liga (pavyzdžiui, Krono liga, opiniu kolitu arba divertikulitu);
- Jums pasakė, kad vėžys išplito į Jūsų kvėpavimo takus arba stemplę;
- Jums neseniai pasireiškė kraujo krešulys kojoje, insultas arba širdies smūgis;
- vartojate vaistus širdies ritmui kontroliuoti, Jūsų širdies susitraukimų dažnis yra retas, turite širdies problemų arba sutrikęs kalcio, kalio ar magnio kiekis kraujyje;
- sergate kepenų ar inkstų liga.

Pasakykite gydytojui, jeigu bet kuris minėtas reiškinys pasireiškė Jums. Jums gali reikėti jų gydymo arba gydytojas gali nuspręsti pakeisti Jūsų COMETRIQ dozę ar visai nutraukti gydymą. Taip pat žr. 4 skyrių „*Galimas šalutinis poveikis*“.

Savo odontologui taip pat turite pasakyti, kad vartojate COMETRIQ. Labai svarbu, kad gerai prižiūrėtumėte savo burną gydymo COMETRIQ metu.

Vaikams ir paaugliams

COMETRIQ nerekomenduojamas vaikams ir paaugliams. COMETRIQ poveikis jaunesniems nei 18 metų žmonėms nežinomas.

Kiti vaistai ir COMETRIQ

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. To reikia dėl to, kad COMETRIQ gali įtakoti kitų vaistų veikimo būdą. Taip pat kai kurie vaistai gali įtakoti COMETRIQ veikimo būdą. Tai gali reikšti, kad jūsų gydytojas turės pakeisti jūsų vartojamą (-as) dozę (-es).

- Vaistai, kuriais gydomos grybelinės infekcijos, pvz., itrakonazolas, ketokonazolas ir pozakonazolas.
- Vaistai bakterinėms infekcijoms gydyti (antibiotikai), pvz., eritromicinas, klaritromicinas ir rifampicinas.
- Vaistai nuo alergijos, pvz., feksofenadinas.
- Vaistai krūtinės anginai (krūtinės skausmui dėl nepakankamo širdies aprūpinimo) gydyti, pvz., ranolazinas.
- Epilepsijai ar traukuliams gydyti vartojami vaistai, pvz., fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis.
- Augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), kartais vartojami depresijai ar su depresija susijusioms būklėms, pvz., nerimui, gydyti.
- Kraujui skystinti vartojami vaistai, pvz., varfarinas ir dabigatrano eteksilatas.
- Vaistai, skirti gydyti aukštą kraujospūdį ar kitas širdies ligas, pvz., aliskirenas, ambrisentaną, digoksiną, talinololą ir tolvaptaną.
- Vaistai nuo cukrinio diabeto, pvz., saksagliptinas ir sitagliptinas.
- Podagrai gydyti vartojami vaistai, pvz., kolchicinas.
- ŽIV ir AIDS gydyti vartojami vaistai, pvz., ritonaviras, maraviroksas ir emtricitabinas.
- Virusinėms infekcijoms gydyti skirti vaistai, pvz., efavirenas.
- Vaistai, vartojami išvengti transplantato atmetimo, (ciklosporinas) ir bazinis gydymas ciklosporinu reumatoidinio artrito ir psoriazės atveju.

Geriamieji kontraceptikai

Jeigu COMETRIQ vartojate su geriamais kontraceptikais, jie gali būti neveiksmingi. Taip pat, kol vartojate COMETRIQ ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą, turėtumėte naudoti barjerines kontraceptines priemones (pvz., prezervatyvus arba diafragmą).

COMETRIQ vartojimas su maistu

Kol vartojate šį vaistą, venkite greipfrutų sulčių turinčių produktų, nes jie gali padidinti COMETRIQ koncentraciją kraujyje.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Kol Jus gydo COMETRIQ, stenkitės nepastoti. Jeigu Jūs ar Jūsų partnerė gali pastoti, gydymo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą, naudokite tinkamas kontracepcijos priemones. Pasitarkite su gydytoju, kurie kontracepcijos metodai tiktų, kol vartojate COMETRIQ. Žr. 2 skyrių.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jūs ar Jūsų partnerė pastoja arba planuoja pastoti kol Jus gydo COMETRIQ.

Pasakykite gydytojui PRIEŠ vartojant COMETRIQ, jeigu Jūs ar Jūsų partnerė mano, kad pastoja arba planuoja pastoti baigus gydymą. Yra galimybė, kad gydymas COMETRIQ gali turėti įtakos Jūsų vaisingumui.

COMETRIQ vartojančios moterys turi nežindyti gydymo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą, nes kabozantinibas ir (arba) jo metabolitai gali išsiskirti su pienu ir gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vairuodami ar valdydami mechanizmus, būkite atsargūs. Turėkite omenyje, kad dėl gydymo COMETRIQ galite jaustis pavargę ar silpni.

COMETRIQ sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti COMETRIQ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Turite vartoti šį vaistą, kol gydytojas nuspręs nutraukti Jūsų gydymą. Jeigu Jums pasireiškė sunkus nepageidaujamas poveikis, gydytojas gali nuspręsti pakeisti dozę ar anksčiau baigti gydymą, nei pradžioje buvo planuota. Gydytojas nuspręs, ar Jums reikia koreguoti dozę, ypač pirmąsias aštuonias gydymo COMETRIQ savaites.

COMETRIQ reikia vartoti kartą per parą. Priklausomai nuo paskirtos dozės, vartojamų kapsulių skaičius yra toks:

- 140 mg (1 oranžinė 80 mg kapsulė ir 3 pilkos 20 mg kapsulės)
- 100 mg (1 oranžinė 80 mg kapsulė ir 1 pilka 20 mg kapsulė)
- 60 mg (3 pilkos 20 mg kapsulės)

Jūsų gydytojas nustatys Jums tinkančią dozę.

Jūsų kapsulės bus lizdinėje kortelėje sudėliotos pagal paskirtą dozę. Kiekvienoje lizdinėje kortelėje yra pakankamai kapsulių mažiausiai septynioms dienoms (vienai savaitei). JJūsų kapsulės taip pat tiekiamos kaip 28 dienų pakuotė, kurioje yra pakankamai kapsulių 28 dienoms, 4 lizdinėse kortelėse su kapsulėmis septynioms dienoms kiekvienoje.

Kiekvieną dieną išgerkite visas kapsules eilutėje. Daugiau informacijos apie lizdines korteles, įskaitant, kiek kapsulių vartosite ir kiek kapsulių yra iš viso kiekvienoje lizdinėje kortelėje, aprašyta 6 skyriuje toliau. Kad jums būtų lengviau prisiminti dozes, plote šalia kapsulių užsirašykite datą, kada išgėrėte savo pirmą dozę. Kad išimtumėte kapsules savo dozei:

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją



COMETRIQ **negalima** vartoti su maistu. Turite nieko nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš pavartodami COMETRIQ ir 1 valandą po to. Kapsules nurykite po vieną užgerdami vandeniu. Jų neatidarykite.

Ką daryti pavartojus per didelę COMETRIQ dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau COMETRIQ, nei jums buvo nurodyta, pasitarkite su gydytoju arba nedelsiant vykite į ligoninę su kapsulėmis ir šiuo pakuotės lapeliu.

Pamiršus pavartoti COMETRIQ

- Jeigu liko 12 valandų ar daugiau iki kitos dozės, išgerkite praleistą dozę kai tik prisiminsite. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku.
- Jeigu iki kitos dozės liko mažiau nei 12 valandų, praleistos dozės negerkite. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku.

Nustojus vartoti COMETRIQ

Nustojus vartoti vaistą gali dingti jo poveikis. Nenustokite vartoti COMETRIQ, nebent aptarėte tai su gydytoju. Jei turite papildomų klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, gydytojas gali liepti vartoti mažesnę COMETRIQ dozę. Jūsų gydytojas taip pat gali skirti kitų vaistų šalutiniam poveikiui kontroliuoti.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, nes Jums gali reikėti skubaus gydymo:

- Simptomai, įskaitant pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, vidurių užkietėjimą ar karščiavimą. Tai gali būti žarnyno perforacijos, angos, kuri atsiranda jūsų skrandyje ar žarnose ir kuri gali grėsti gyvybei, požymiai.
- Patinimas, rankų ir pėdų skausmas arba dusulys.
- Negyjanti žaizda.
- Vėmimas arba atkosėjimas krauju, kuris gali būti ryškiai raudonas arba atrodyti kaip kavos tirščiai.
- Burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos vidaus patinimas ar skausmingumas, žandikaulio nutirpimas ar sunkumo jausmas arba dantų klibėjimas. Tai galėtų būti žandikaulio kaulų pažeidimo (osteonekrozės) požymiai.
- Traukuliai, galvos skausmas, sumišimas ar sunkumas susikaupti. Tai gali būti ligos, vadinamos užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (UGES) (angl., *posterior reversible encephalopathy syndrome*, RPLS) požymiai. UGES yra nedažnas (jis paveikia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- Smarkus viduriavimas, kuris negerėja.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Skrandžio sutrikimas, įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą, vidurių užkietėjimą, virškinimo sutrikimą ir pilvo skausmą.
- Sunkumas ryti.
- Pūslių, plaštakų ar padų skausmas, odos bėrimas ar paraudimas, odos sausumas.
- Sumažėjęs apetitas, svorio netekimas, skonio jutimo pakitimas.
- Nuovargis, silpnumas, galvos skausmas, svaigulys.
- Plaukų spalvos pasikeitimas (pašviesėjimas), plaukų slinkimas.
- Hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis).
- Burnos ar gerklės paraudimas, patinimas ar skausmas, sunkumas kalbėti, užkimimas.
- Kraujo tyrimų, naudojamų bendrai sveikatos būklei ir kepenų būklei stebėti pakitimai, sumažėjusi elektrolitų (pvz., magnio, kalcio ar kalio).
- Mažas trombocitų skaičius.
- Sąnarių skausmas, raumenų spazmai.
- Patinę limfmazgiai.
- Rankų, plaštakų, kojų ar pėdų skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nerimas, depresija, sumišimas.
- Generalizuotas skausmas, krūtinės ar raumenų skausmas, ausų skausmas, spengimas ausyse.
- Galūnių silpnumas, susilpnėję jutimai arba dilgčiojimas.
- Drebulys, drebėjimas.
- Dehidratacija (skysčių netekimas).
- Pilvo ertmės arba kasos uždegimas.
- Lūpų arba lūpų kampučių uždegimas.
- Plaukų šaknų uždegimas, spuogai, pūslių (kūno dalių – ne rankų ar kojų).
- Veido ir kitų kūno dalių patinimas.
- Skonio netekimas ar pokytis.
- Hipotenzija (sumažėjęs kraujospūdis).
- Prieširdžių virpėjimas (greitas ir netaisyklingas širdies plakimas).
- Odos pašviesėjimas, odos lupimasis sluoksniais, neįprastai blyški oda.
- Sutrikęs plaukų augimas.
- Hemorojus.
- Pneumonija (plaučių uždegimas, plaučių infekcija).

- Burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos vidaus patinimas ar skausmingumas, žandikaulio nutirpimas ar sunkumo jausmas arba dantų klībėjimas.
- Sumažėjęs skydliaukės aktyvumas; simptomai gali būti: nuovargis, svorio padidėjimas, vidurių užkietėjimas, šalčio jautimas ir sausa oda.
- Maža baltųjų kraujo ląstelių koncentracija.
- Sumažėjęs fosfato kiekis kraujyje.
- Skrandžio ar žarnų skylė, anga ar kraujavimas, išangės uždegimas ar skylė, kraujavimas iš plaučių ar trachėjos (kvėpavimo takų).
- Nenormalus audinių virškinimo sistemoje susijungimas; simptomai gali būti: sunkus ar pastovus pilvo skausmas.
- Nenormalus trachėjos (kvėpavimo takų), stemplės ar plaučių audinių susijungimas.
- Pilvo ar dubens srities ar dantų /dantenų abscesas (pūlių susikaupimas su patinimu ir uždegimu).
- Kraujo krešuliai kraujagyslėse ir plaučiuose.
- Insultas.
- Grybelinė infekcija, kuri gali būti odoje, burnoje ar lyties organuose.
- Sunkiai gyjančios žaizdos.
- Baltymas ar kraujas šlapime, tulžies akmenys, skausmingas šlapinimasis.
- Sutrikusi rega.
- Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (kas gali sukelti odos ar akių geltą / pageltimą).
- Sumažėjęs baltymo (albumino) kiekis Jūsų kraujyje
- Pakitę inkstų funkcijos tyrimų rezultatai (padidėjęs kreatinino kiekis Jūsų kraujyje)
- Padidėjęs baltymo, vadinamo lipaze, kiekis kraujo serume.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Stemplės uždegimas; simptomai gali būti: rėmuo, krūtinės skausmas, pykinimas, pakitęs skonis, pilvo pūtimas, raugėjimas ir virškinimo sutrikimas.
- Plaučių infekcija ir uždegimas, plaučio subliūškimas.
- Odos opos, cistos, raudonos dėmės veide ar ant šlaunų.
- Veido skausmas.
- Kraujo krešėjimo ir kraujo tyrimų rezultatų pakitimai.
- Raumenų koordinacijos netekimas, skeleto raumenų pažeidimas.
- Dėmesio netekimas, sąmonės netekimas, kalbos pasikeitimas, klaidėjimai, neįprasti sapnai.
- Krūtinės skausmas dėl užsikimšusių arterijų, greitas širdies plakimas.
- Kepenų pažeidimas, inkstų nepakankamumas.
- Sutrikusi klausa.
- Akių uždegimas, katarakta.
- Krešulys, kuris keliavo Jūsų arterijomis ir užstrigo.
- Menstruacijų nutrūkimas, kraujavimas iš makšties.
- Būklė, vadinama užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (ang. PRES) kurios simptomai yra traukuliai, galvos skausmas, sumišimas arba sunkumas susikaupti.
- Sunkus kraujo spaudimo padidėjimas (hipertenzinė krizė).
- Subliūškęs plautis, kai likę oro tarp plaučio ir krūtinės, dažnai sukeliantis dusulį (pneumotoraksas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Širdies smūgis.
- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekcijos).
- Kraujagyslių odoje uždegimas (odos vaskulitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti COMETRIQ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės kortelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

COMETRIQ sudėtis

Veiklioji medžiaga yra kabozantinibo (S)-malatas.

COMETRIQ 20 mg kietosiose kapsulėse yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.

COMETRIQ 80 mg kietosiose kapsulėse yra kabozantinibo (S) malato, atitinkančio 80 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- **Kapsulės turinys:** mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, karboksietilkrakmolo natrio druska, koloidinis bevandenis silicio dioksidas ir stearino rūgštis
- **Kapsulės apvalkalas:** želatina ir titano dioksidas (E171)
 - 20 mg kapsulėse taip pat yra juodojo geležies oksido (E172)
 - 80 mg kapsulėse taip pat yra raudonojo geležies oksido (E172)
- **Spausdinimo rašalas:** šelako glazūra, juodasis geležies oksidas (E172) ir propilenglikolis

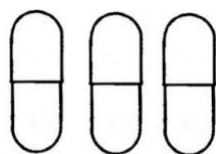
COMETRIQ išvaizda ir kiekis pakuotėje

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės yra pilkos ir vienoje pusėje atspausdinta „XL184 20mg“.

COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės yra oranžinės ir vienoje pusėje atspausdinta „XL184 80mg“.

COMETRIQ kietosios kapsulės yra supakuotos lizdinėse kortelėse, sudarytose pagal paskirtą dozę. Kiekvienoje lizdinėje kortelėje yra pakankamai vaisto 7 dienoms. Kiekvienoje lizdinės pakuotės eilutėje yra paros dozė.

60 mg paros dozės lizdinėje kortelėje yra dvidešimt viena 20 mg kapsulė - iš viso 7 paros dozės. Kiekviena paros dozė yra vienoje eilutėje ir joje yra trys 20 mg kapsulės:



= 60 mg

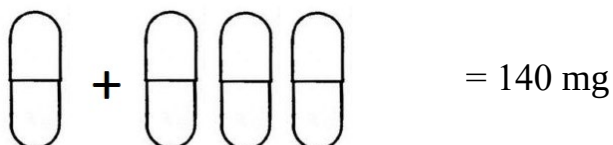
trys pilkos 20 mg

100 mg paros dozės lizdinėje kortelėje yra septynios 80 mg kapsulės ir septynios 20 mg kapsulės - iš viso 7 paros dozės. Kiekviena paros dozė yra vienoje eilėje ir joje yra viena 80 mg kapsulė ir viena 20 mg kapsulė:



viena oranžinė 80 mg + viena pilka 20 mg

140 mg paros dozės lizdinėje kortelėje yra septynios 80 mg kapsulės ir dvidešimt viena 20 mg kapsulė - iš viso 7 dozės. Kiekviena paros dozė yra vienoje eilėje ir joje yra viena 80 mg kapsulė ir trys 20 mg kapsulės:



viena oranžinė 80 mg + trys pilkos 20 mg

COMETRIQ kietosios kapsulės taip pat tiekiamos 28 dienų pakuotėse:

84 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė)

56 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė)

112 kapsulių (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė)

Kiekvienoje 28 dienų pakuotėje yra pakankamai vaisto 28 dienoms.

Registruotojas

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg
Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

България, Slovenija

Biomapas UAB
Литва, Litva
Tel: +370 37 366307

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Hrvatska

Biomapas Zagreb d.o.o.
Tel: +385 17 757 094

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenská republika

Ipsen Pharma
Tel: + 420 242 481 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.