

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas

COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena cietā kapsula satur kabozantiniba (*S*)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba (*Cabozantinib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Cietā kapsula ir pelēkā krāsā ar uzdrukātu melnu uzrakstu “XL184 20mg” uz kapsulas korpusa. Kapsula satur gandrīz baltu vai baltu pulveri.

Cietā kapsula ir oranžā krāsā ar uzdrukātu melnu uzrakstu “XL184 80mg” uz kapsulas korpusa. Kapsula satur gandrīz baltu vai baltu pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

COMETRIQ ir paredzēts medulāra vairogdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu, nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku audzēju.

Pacientiem, kuriem nav zināms *RET* (*rearranged during transfection*) mutācijas statuss vai tas ir negatīvs, pirms individuāla lēmuma par ārstēšanu pieņemšanas ir jāņem vērā, ka iespējams mazāks ieguvums (skatīt svarīgu informāciju 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar COMETRIQ jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

COMETRIQ (kabozantiniba) kapsulas un CABOMETYX (kabozantiniba) tabletes nav bioekvivalentas un tādēļ nav savstarpēji aizvietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteicamā COMETRIQ deva ir 140 mg vienreiz dienā, kas jālieto vienas oranžās 80 mg kapsulas un trīs pelēko 20 mg kapsulu veidā. Terapija jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam vairs nav klīniska ieguvuma no ārstēšanas vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Pastāv liela iespēja, ka vairumam ar COMETRIQ ārstētu pacientu toksicitātes dēļ būs nepieciešama viena vai vairākas devas pielāgošanas (samazināšana un/vai pārtraukšana). Tāpēc pirmajās astoņās terapijas nedēļās pacienti ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saistībā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām var būt nepieciešama ārstēšanas ar COMETRIQ īslaicīga pārtraukšana un/vai devas samazināšana. Ja nepieciešama devas samazināšana, to ir ieteicams samazināt līdz 100 mg dienā (viena oranžā 80 mg kapsula un viena pelēkā 20 mg kapsula) un tad līdz 60 mg dienā (trīs pelēkās 20 mg kapsulas).

Ja rodas 3. vai augstākas pakāpes toksicitāte vai nepanesama 2. pakāpes toksicitāte pēc Vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*CTCAE*), ir ieteicama zāļu lietošanas pārtraukšana.

Devas samazināšana ir ieteicama blakusparādību, kuras, ja nepāriet, var kļūt nopietnas vai nepanesamas, gadījumā.

Tā kā vairums blakusparādību var rasties ārstēšanas sākumā, pirmo astoņu ārstēšanas nedēļu laikā ārstam ir rūpīgi jānovēro pacienta stāvoklis, lai noteiktu, vai ir nepieciešama devas pielāgošana. Parasti agrīni parādās tādas blakusparādības kā hipokalcēmija, hipokaliēmija, trombocitopēnija, hipertensija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms un kuņģa-zarnu trakta patoloģijas (sāpes vēderā vai mutē, gļotādas iekaisums, aizcietējums, caureja, vemšana).

Dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību (piemēram, fistulas kuņģa-zarnu traktā) rašanās var būt atkarīga no kumulatīvās devas, un tās var parādīties vēlākā ārstēšanas posmā.

Ja pacients ir aizmirsis lietot devu, to nedrīkst lietot, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 12 stundām.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inhibitori, ir jāievēro piesardzība, un ir jāizvairās no citu zāļu, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inducētāji, pastāvīgas vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Jāapsver alternatīvu vienlaicīgi lietoto zāļu bez *CYP3A4* inducēšanas vai inhibēšanas potenciāla vai ar minimālu potenciālu izvēle.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem (vecumā no 65 gadiem) īpaša kabozantiniba devas pielāgošana netiek ieteikta. Tomēr 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir novērota nopietnu nevēlamu notikumu skaita pieauguma tendence.

Rase

Pieredze par kabozantiniba lietošanu pacientiem, kuriem nav balta ādas krāsa, ir maza.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kabozantinibs jālieto, ievērojot piesardzību.

Kabozantinību nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo šajā pacientu grupā nav pierādīts tā drošums un efektivitāte.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicamā kabozantiniba deva ir 60 mg vienreiz dienā. Šiem pacientiem ieteicama stingrāka vispārējā drošuma kontrole (skatīt 5.2. apakšpunktu), jo var būt nepieciešama devas pielāgošana vai pārtraukšana. Kabozantinību nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo šajā pacientu grupā nav pierādīts tā drošums un efektivitāte.

Pacienti ar sirds darbības traucējumiem

Dati par pacientiem ar sirds darbības traucējumiem ir ierobežoti. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Kabozantiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

COMETRIQ paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas ir jānorij veselas un neatvērtas. Pacientiem ir jāsniedz norādījumi neko neēst vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc COMETRIQ lietošanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pivotālā klīniskajā pētījumā deva tika samazināta un pārtraukta attiecīgi 79% un 72% ar kabozantinibu ārstētu pacientu. Divas devas samazināšanas reizes bija nepieciešamas 41% pacientu. Vidējais laiks līdz pirmajai devas samazināšanas reizei bija 43 dienas un līdz pirmajai devas lietošanas pārtraukšanai — 33 dienas. Tāpēc pirmajās astoņās terapijas nedēļās ir ieteicama pacientu rūpīga novērošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ar kabozantinibu ārstētiem pacientiem bieži novērotas patoloģiskas izmaiņas aknu darbības izmeklējumos (paaugstināts alanīna aminotransferāzes [AlAT], aspartāta aminotransferāzes [AsAT] un bilirubīna līmenis). Pirms kabozantiniba terapijas sākuma ieteicams veikt aknu darbības izmeklējumus (AlAT, AsAT un bilirubīna līmeņa noteikšanu), un šos raksturlielumus ieteicams stingri kontrolēt terapijas laikā. Pacientiem, kuriem izmaiņas aknu darbības izmeklējumos saistītas ar kabozantiniba terapiju (t.i., nav pierādījumu par citu iespējamu cēloni), jāsamazina deva vai jāpārtrauc terapija saskaņā ar 4.2. apakšpunktā norādītajiem ieteikumiem.

Perforācijas, fistulas un intraabdomināli abscesi

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas nopietnas kuņģa-zarnu trakta (KZT) perforācijas, fistulas, reizēm letālas, un intraabdomināli abscesi. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacientu, kuri nesēn saņēma staru terapiju, kuriem ir iekaisīga zarnu slimība (piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts, peritonīts vai divertikulīts), audzēja infiltrācija trahejā, bronhos vai barības vadā, komplikācijas pēc iepriekš veiktas kuņģa-zarnu trakta operācijas (it īpaši, ja tās saistītas ar aizkavētu vai nepilnīgu sadzīšanu) vai komplikācijas pēc iepriekš veiktas staru terapijas krūškurvja rajonā (ieskaitot vidēni), stāvoklis, un pēc tam ir cieši jākontrolē, vai pacientiem neparādās perforāciju un fistulu simptomi. Gadījumos, kad pēc ārstēšanas uzsākšanas rodas gļotādas iekaisums, ir attiecīgi jāizslēdz fistulas, kuras izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu, iespējamība. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija vai fistula kuņģa-zarnu traktā, vai fistula, kuras izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Trombembolijas gadījumi

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novēroti venozas, ieskaitot plaušu emboliju, un arteriālas trombembolijas gadījumi, reizēm letāli. Kabozantinibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir šādu gadījumu rašanās risks vai kuriem šādi gadījumi ir anamnēzē. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem attīstās akūts miokarda infarkts vai jebkādas citas klīniski nozīmīgas arteriālas trombemboliskas komplikācijas.

Asinošana

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota smaga asiņošana, reizēm letāla. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacientu stāvoklis, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ir simptomi, kas norāda uz audzēja saistību ar traheju vai bronhiem, vai kuriem anamnēzē ir hemoptīze. Kabozantinibu nedrīkst lietot pacientiem ar nopietnu asiņošanu vai nesenu hemoptīzi.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms uzsākt kabozantiniba lietošanu, šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Kuņģa-zarnu trakta (KZT) traucējumi

Caureja, slikta dūša/vemšana, samazināta ēstgriba un stomatīts/sāpes mutē bija dažas no visbiežāk ziņotajām KZT blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai novērstu dehidratāciju, elektrolītu

līdzsvara traucējumus un svāra zudumu, jāuzsāk tūlītēja medicīniska terapija, tai skaitā uzturoša terapija ar pretvemšanas līdzekļiem, pretcaurejas līdzekļiem vai antacīdiem. Pastāvīgu vai atkārtotu nozīmīgu KZT blakusparādību gadījumā jāapsver devas pārtraukšana vai samazināšana, vai arī kabozantiniba pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Brūču komplikācijas

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas brūču komplikācijas. Ja iespējams, terapija ar kabozantinību ir jāpārtrauc vismaz 28 dienas pirms plānotu ķirurģisko, tostarp stomatoloģisko ķirurģisko vai invazīvu stomatoloģisko, procedūru veikšanas. Lēmumu atsākt terapiju ar kabozantinību pēc ķirurģiskās iejaukšanās jāpamato ar klīnisko novērtējumu par atbilstošu brūces dzīšanu. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar brūču dzīšanas komplikācijām, kurām nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Hipertensija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota hipertensija, tai skaitā hipertensīvā krīze. Pirms kabozantiniba lietošanas uzsākšanas nepieciešama laba asinsspiediena kontrole. Pēc kabozantiniba lietošanas uzsākšanas agrīni un regulāri jāveic asinsspiediena kontrole un, ja nepieciešams, jānodrošina atbilstoša antihipertensīvā terapija. Gadījumā, ja, neskatoties uz antihipertensīvo līdzekļu lietošanu, hipertensija saglabājas, kabozantiniba terapija jāpārtrauc līdz brīdim, kad tiek panākta asinsspiediena kontrole. Pēc tam kabozantiniba lietošanu var atsākt mazākā devā. Kabozantiniba lietošana jāpārtrauc, ja hipertensija ir smaga un noturīga, neskatoties uz antihipertensīvo terapiju un kabozantiniba devas samazināšanu. Hipertensīvās krīzes gadījumā kabozantiniba lietošana jāpārtrauc.

Osteonekroze

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novēroti žokļa osteonekrozes gadījumi. Pirms kabozantiniba lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas ar kabozantinību laikā ir jāveic mutes dobuma izmeklēšana. Pacientiem jāsniedz konsultācijas par mutes higiēnu. Terapija ar kabozantinību, ja iespējams, ir jāpārtrauc vismaz 28 dienas pirms plānotu stomatoloģisko ķirurģisko vai invazīvu stomatoloģisko procedūru veikšanas iejaukšanās. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri saņem ar žokļa osteonekrozi saistītus līdzekļus, piemēram, bisfosfonātus. Pacientiem, kuriem rodas žokļa osteonekroze, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms. Ja palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms ir smags, ir jāapsver ārstēšanas ar kabozantinību pārtraukšana. Kad palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms samazinās līdz 1. pakāpei, kabozantiniba lietošana ir jāatsāk ar mazāku devu.

Proteinūrija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota proteinūrija. Ārstēšanas ar kabozantinību laikā regulāri jākontrolē proteīna līmenis urīnā. Pacientiem, kuriem attīstās nefrotiskais sindroms, ir jāpārtrauc kabozantiniba lietošana.

Mugurējās atgriezeniskas leikoencefalopātijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots mugurējās atgriezeniskas leikoencefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*). *PRES* jāapsver pacientiem, kuriem novēro multiplus simptomus, ieskaitot krampjus, galvassāpes, redzes traucējumus, apjukumu vai mentālo funkciju traucējumus. Pacientiem, kuriem rodas *PRES*, jāpārtrauc ārstēšana ar kabozantinību.

QT intervāla pagarināšanās

Kabozantiniba lietošanā piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus, kā arī pacientiem ar attiecīgu sirds slimību, bradikardiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem anamnēzē. Kabozantiniba lietošanas laikā ir jāapsver periodiska kontrole, veicot elektrokardiogrammas un nosakot elektrolītu (kalcija, kālija un magnija serumā) līmeni. Ārstējot vienlaicīgi ar *CYP3A4* inhibitoriem, kas var paaugstināt kabozantiniba koncentrāciju plazmā, jāievēro piesardzība.

CYP3A4 inducētāji un inhibitori

Kabozantinibs ir *CYP3A4* substrāts. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga *CYP3A4* inhibitora ketokonazola lietošana izraisīja palielinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Lietojot kabozantinību kopā ar līdzekļiem, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inhibitori, ir jāievēro piesardzība. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga *CYP3A4* inducētāja rifampicīna lietošana izraisīja samazinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas līdzekļu, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inducētāji, lietošanas kopā ar kabozantinību (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabozantinibs bija P-glikoproteīna (P-gp) transporta inhibitors ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), nevis substrāts. Tāpēc kabozantinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacientiem jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentānu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, kolhicīnu, maraviroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabozantinību.

MRP2 inhibitori

MRP2 inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantiniba koncentrāciju plazmā. Tāpēc ir jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot *MRP2* inhibitorus (piemēram, ciklosporīnu, efavirenu, emtricitabīnu).

Palīgviela

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz kabozantinību

CYP3A4 inhibitori un inducētāji

Spēcīga *CYP3A4* inhibitora ketokonazola lietošana (400 mg vienreiz dienā 27 dienas) veseliem brīvprātīgajiem par 29% samazināja kabozantiniba klīrensu un par 38% palielināja vienreizējas kabozantiniba devas iedarbību plazmā (*AUC*). Tāpēc, vienlaicīgi lietojot spēcīgus *CYP3A4* inhibitorus (piemēram, ritonavīru, itraconazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, greipfrūtu sulu) un kabozantinību, ir jāievēro piesardzība.

Spēcīga *CYP3A4* inducētāja rifampicīna lietošana (600 mg vienreiz dienā 31 dienu) veseliem brīvprātīgajiem par 4,3 reizēm palielināja kabozantiniba klīrensu un par 77% samazināja vienreizējas kabozantiniba devas iedarbību plazmā (*AUC*). Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas spēcīgu *CYP3A4* inducētāju (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, fenobarbitāla vai ārstniecības augu preparātu, kas satur divšķautņu asinszāli [*Hypericum perforatum*]) un kabozantiniba vienlaicīgas lietošanas.

Kuņģa pH modificējošie līdzekļi

Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitora (*PSI*) esomeprazola (40 mg katru dienu 6 dienas) un vienas 100 mg kabozantiniba devas lietošana veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabozantiniba devas iedarbību plazmā (*AUC*). Devas pielāgošana nav indicēta, ja kuņģa pH modificējošie līdzekļi (t.i., protonu sūkņa inhibitori, H₂ receptoru antagonisti un antacīdi) tiek lietoti vienlaicīgi ar kabozantinību.

MRP2 inhibitori

In vitro dati pierāda, ka kabozantinibs ir *MRP2* substrāts. Tāpēc *MRP2* inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantiniba koncentrāciju plazmā.

Žultsskābju sekvestranti

Žultsskābju sekvestranti, piemēram, holestiramīns un holestagels, var mijiedarboties ar kabozantinību

un ietekmēt uzsūkšanos (vai reabsorbciju), tādējādi potenciāli samazinot kabožantīniba iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šo potenciālo mijiedarbību klīniskā nozīme nav zināma.

Kabožantīniba ietekme uz citām zālēm

Kabožantīniba ietekme uz kontraceptīvo steroīdu farmakokinētiku nav pētīta. Tā kā nevar garantēt nemainīgu kontraceptīvo iedarbību, ir ieteicama papildu kontracepcijas metode, piemēram, barjermetode.

Sakarā ar kabožantīniba augsto saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem (5.2. apakšpunkts) var būt iespējama plazmas olbaltumvielu aizstāšanas mijiedarbība ar varfarīnu. Šādas kombinācijas gadījumā ir jāseko līdzi INR rādītājiem.

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabožantīnibs bija P-gp transporta inhibitors ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), nevis substrāts. Tāpēc kabožantīnibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacienti jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentānu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, kolhicīnu, maraviroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabožantīnību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā kabožantīniba lietošanas laikā ir jāiesaka izvairīties no grūtniecības. Vīriešu dzimuma pacientu, kuri lieto kabožantīnību, partnerēm arī jāizvairās no grūtniecības. Abu dzimumu pacientiem un viņu partneriem terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām ir jālieto efektīvas kontracepcijas metodes. Tā kā perorālos kontracepcijas līdzekļus nevar uzskatīt par "efektīvām kontracepcijas metodēm", tie ir jālieto kopā ar citu metodi, piemēram, barjermetodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par kabožantīniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda ietekmi uz embriju-augli un teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Kabožantīnību grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar kabožantīnību.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kabožantīnibs un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Mātēm ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti ārstēšanas ar kabožantīnību laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām, jo tas var kaitēt zīdaiņim.

Fertilitāte

Datu par ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pamatojoties uz neklīniskajām drošuma atradēm, var secināt, ka ārstēšana ar kabožantīnību var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas gan vīriešiem, gan sievietēm jāiesaka konsultēties un apsvērt fertilitātes saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kabožantīnibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ar kabožantīniba lietošanu ir saistītas tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums un vājums. Tādēļ jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Visizplatītākās ar kabožantīniba lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir pneimonija, gļotādas iekaisums, hipokalcēmija, disfāģija, dehidratācija, plaušu embolija un hipertensija. Visbiežākās

jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības (parādījās vismaz 20% pacientu) bija caureja, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba, slikta dūša, nogurums, garšas sajūtas izmaiņas, matu krāsas izmaiņas, hipertensija, stomatīts, aizcietējums, vemšana, gļotādas iekaisums, astēnija un disfonija.

Visbiežākās laboratoriskās novirzes bija aspartāta aminotransferāzes (ASAT) koncentrācijas paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes (ALAT) koncentrācijas paaugstināšanās, sārmainās fosfatāzes (ALP) koncentrācijas paaugstināšanās, limfopēnija, hipokalcēmija, neitropēnija, trombocitopēnija, hipofosfatēmija, hiperbilirubīnēmija, hipomagnēmija un hipokaliēmija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības norādītas 1. tabulā saskaņā ar *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma kategorijām. Biežums attiecas uz visu pakāpju nevēlamajām blakusparādībām un ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar kabozantīniba lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	abscess (tajā skaitā iekšējo orgānu, ādas, zobu), pneimonija, folikulīts, sēnīšu infekcija (tajā skaitā ādas, mutes dobuma, dzimumorgānu)
Retāk	Aspergilloma
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hipokalcēmija ^c , hipokaliēmija ^c , hipomagnēmija ^c
Bieži	dehidratācija, hipoalbumīnija ^c , hiperbilirubīnēmija ^d , hipofosfatēmija ^c
Psihiskie traucējumi	
Bieži	trauksme, depresija, apjukuma stāvoklis
Retāk	patoloģiski sapņi, delīrijs
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	garšas sajūtas izmaiņas, galvassāpes, reibonis
Bieži	cerebrovaskulārs notikums*, perifēra neiropātija, parestēzija, ageizija, trīce
Retāk	ataksija, uzmanības traucējumi, aknu encefalopātija, apziņas zudums, runas traucējumi, mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms*
Acu bojājumi	
Bieži	neskaidra redze
Retāk	katarakta, konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	ausu sāpes, troksnis ausīs
Retāk	dzirdes pavājināšanās
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	priekškambaru fibrilācija
Retāk	stenokardija, supraventrikulāra tahikardija
Nav zināmi	miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	hipertensija ^f
Bieži	hipotensija ^g , dziļo vēnu tromboze*, vēnu tromboze*, artēriju tromboze*, bālums, perifēra salšanas sajūta
Retāk	hipertensīvā krīze ^h , arteriāla embolija
Nav zināmi	aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības	
Ļoti bieži	disfonija, orofaringeālas sāpes

Bieži	fistula, kuras izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu* (tajā skaitā trahejas, plaušu-videnes, traheozofageāla), plaušu embolija*, elpceļu asiņošana* (tajā skaitā plaušu, bronhu, trahejas), aspirācijas pneimonija
Retāk	atelektāze, rīkles tūska, pneimonīts, pneimotorakss
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	caureja*, slikta dūša*, stomatīts, aizcietējums, vemšana*, sāpes vēderā ^c , dispepsija, disfāģija, glosodīnija
Bieži	kuņģa-zarnu trakta perforācija*, fistula kuņģa-zarnu traktā*, kuņģa-zarnu trakta asiņošana*, pankreatīts, hemoroīdi, anālā fisūra, anālās atveres iekaisums, heilīts
Retāk	Ezofagīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Holelitiāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms*, matu krāsas izmaiņas, izsitumi, sausa āda, alopēcija, eritēma
Bieži	hiperkeratoze, pinnes, pūšļi, patoloģiska matu augšana, ādas ekfoliācija, ādas hipopigmentācija
Retāk	ādas čūlas, teleangiektāzija
Nav zināmi	ādas vaskulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	artralģija, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs
Bieži	skeleta-muskuļu sāpes krūškurvī, žokļa osteonekroze*
Retāk	Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	proteinūrija*, dizūrija, hematūrija
Retāk	akūta nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	amenoreja, asiņošana no maksts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	nogurums, gļotādas iekaisums, astēnija
Bieži	palēnināta brūču sadzīšana*, drebuļi, sejas tūska
Retāk	cista, sāpes sejā, lokalizēta tūska
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	samazināta ķermeņa masa, paaugstināta ALT, AST un sārmainās fosfatāzes (ALP) koncentrācija serumā, paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis asinīs, paaugstināts tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs* ^d , trombocitopēnija ^a
Bieži	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, limfopēnija ^a , neitropēnija ^a , paaugstināts lipāzes līmenis
Retāk	īsāks aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, palielināts eozinofilo leikocītu skaits ^b , palielināts trombocītu skaits ^b

* Papildu raksturojumu skatīt 4.8. apakšpunktā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

Šeit norādītie termini ar apvienoti, lai iegūtu atbilstīgu biežuma kategorizāciju:

^a Pazemināti hematoloģiskie rādītāji: limfopēnija un samazināts limfocītu skaits; neitropēnija un samazināts neitrofilu daudzums; trombocitopēnija un samazināts trombocītu skaits.

^b Paaugstināti hematoloģiskie rādītāji: palielināts eozinofilo leikocītu skaits un eozinofija; palielināts trombocītu skaits un trombocitoze.

^c Pazemināti bioķīmisko izmeklējumu rādītāji: hypoalbuminēmija un samazināts albumīna daudzums asinīs; hipokalciēmija un samazināts kalcija daudzums asinīs; hipokaliēmija un samazināts kālija daudzums asinīs; hipomagnēmija un samazināts magnija daudzums asinīs; hipofosfatēmija un samazināts fosfora daudzums asinīs.

^d Paaugstināti bioķīmisko izmeklējumu rādītāji: hiperbilirubinēmija un palielināts bilirubīna daudzums asinīs; hipotireoze un palielināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona daudzums asinīs.

^e Sāpes vēderā, nepatīkamas sajūtas vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera apakšdaļā.

^f Hipertensija un paaugstināts asinsspiediens.

^g Hipotensija un pazemināts asinsspiediens.

^h Cometriq klīniskajos pētījumos ziņojumi par hipertensīvo krīzi nav saņemti; biežums balstīts uz apvienotajiem kabozantiniba datiem (tai skaitā Cabometyx 60 mg tablešu datiem).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēc pirmās devas vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) vērtības paaugstināšanos virs vidējā līmeņa novēroja 57% pacientu, kuri lietoja kabozantinību salīdzinājumā ar 19% pacientu, kuri lietoja placebo (neatkarīgi no sākotnējās vērtības). Deviņdesmit diviem procentiem pacientu kabozantiniba terapijas grupā iepriekš ir bijusi veikta tireoīdektomija, un 89% procenti pirms pirmās devas bija lietojuši vairogdziedzera hormonus.

Kontrolētā klīniskā pētījumā vēža pacientiem 29. dienā (bet ne 1. dienā) pēc ārstēšanas ar kabozantinību (deva: 140 mg vienreiz dienā) uzsākšanas salīdzinājumā ar sākuma rādītājiem novēroja pagarinājumu par 10-15 ms koriģētajā Fridericia QT intervālā (*QTcF*) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šī ietekme nebija saistīta ar izmaiņām sirdsdarbības līknes morfoloģijā vai jauniem ritmiem. Nevienam pacientam, kas tika ārstēts ar kabozantinību, *QTcF* nebija lielāks par 500 ms.

Lūdzu, skatiet 4.4. apakšpunktu, lai iegūtu ieteikumus par šādu blakusparādību uzraudzību un pārvaldību: perforācijas, fistulas un intra-abdominālie abscesi; trombembolijas gadījumi; asiņošana; aneirismas un artēriju disekcijas; kuņģa-zarnu trakta traucējumi; brūču komplikācijas; hipertensija; osteonekroze; palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms; proteīnūrija; un mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kabozantiniba pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama, un iespējamie pārdozēšanas simptomi nav noteikti.

Gadījumā, ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāatceļ kabozantiniba lietošana un jāsāk uzturoša aprūpe. Vismaz reizi nedēļā vai atbilstoši klīniskajam stāvoklim ir jākontrolē metaboliskie klīniskie un laboratorijas parametri, lai izvērtētu jebkādas iespējamās izmaiņu tendences. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar pārdozēšanu, jāārstē simptomātiski.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis, proteīnkināzes inhibitors, ATĶ kods: L01EX07

Darbības mehānisms

Kabozantinibs ir maza molekula, kas inhibē daudzas receptoru tirozīnkināzes (RTK), kuras iesaistītas audzēja augšanas un angiogēnēzes, patoloģisku kaulaudu remodelēšanas un vēža metastātiskas progresēšanas procesā. Tika izvērtēta kabozantiniba inhibējošā aktivitāte pret dažādām kināzēm, un kabozantinibs tika identificēts kā *MET* (hepatocīta augšanas faktora receptora proteīna) un *VEGF* (vaskulārā endotēlija augšanas faktora) receptoru inhibitors. Turklāt kabozantinibs inhibē citas tirozīnkināzes, ieskaitot *RET*, *GAS6* receptoru (*AXL*), cilmes šūnu faktora receptorus (*KIT*) un Fms-veida tirozīnkināzi-3 (*FLT3*).

Farmakodinamiskā iedarbība

Kabozantinibs uzrādīja no devas atkarīgu audzēja augšanas inhibīciju, audzēja regresiju un/vai inhibēja metastāzes daudzos prekļiniskos audzēju modeļos.

Kabozantinība efektivitāte tika novērota pacientiem ar medulāru vairogdziedzera vēzi, kuriem ir savvaļas tipa vai mutējošs *RET*.

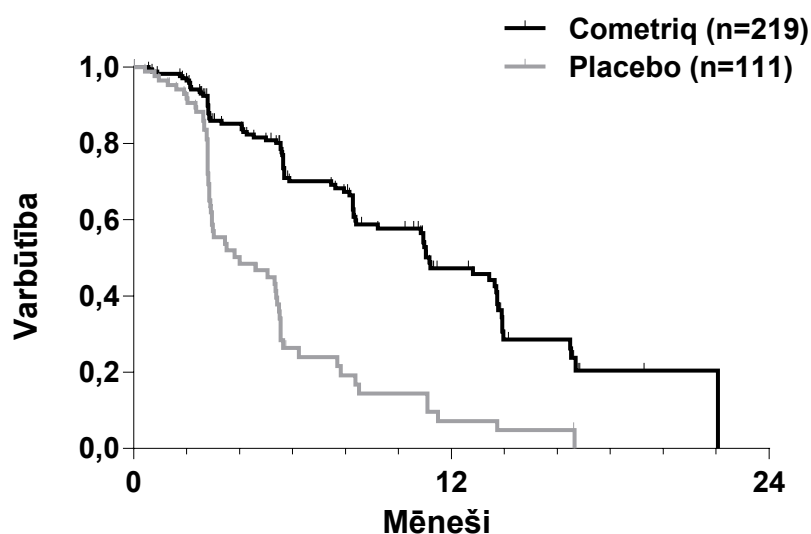
Klīniskie dati par medulāru vairogdziedzera vēzi

Daudzcentru, randomizētā, dubultklā pētījumā, kurā tika salīdzināti ārstēšanas rezultāti kabozantinība (N = 219) un placebo grupā (N = 111), iekļāva pacientus ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku medulāru vairogdziedzera vēzi un dokumentētu radiogrāfisku slimības progresēšanu 14 mēnešu periodā pirms iekļaušanas pētījumā. Primārais mērķis bija salīdzināt dzīvildzi bez slimības progresēšanas pacientiem, kuri saņēma kabozantinību, un pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundārie mērķi bija salīdzināt kopējās atbildes reakcijas rādītāju (ORR - *overall response rate*) un kopējo dzīvildzi (OS - *overall survival*). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) un kopējās atbildes reakcijas rādītāju izvērtēšanai tika veikts radioloģiskās izmeklēšanas datu centralizēts, neatkarīgs, maskēts pārskats. Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte.

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzes rezultāti, kas pamatojās uz centralizēto pārskatu saskaņā ar *RECIST* novērtēšanas kritērijiem, uzrādīja statistiski nozīmīgu atšķirību dzīvildzes bez slimības progresēšanā pacientiem, kuri lietoja kabozantinību, un pacientiem, kuri lietoja placebo: pacientiem kabozantinība grupā vidējā dzīvildze bija 11,2 mēneši salīdzinājumā ar 4,0 mēnešiem pacientiem placebo grupā (stratificētā riska attiecība 0,28; 95% TI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; 1. attēls). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti bija viendabīgi visās novērtētajās sākotnējo rādītāju un demogrāfiskajās (ieskaitot iepriekšēju terapiju ar tirozīnkināzes inhibitoriem (kuru sastāvā varēja būt vielas, kas iedarbojās uz ar anti-angiogēnēzi saistītajiem ceļiem), *RET* mutācijas statusa (tajā skaitā pacientiem bez dokumentētas *RET* mutācijas), iepriekšējas pretvēža terapijas vai staru terapijas statusa vai kaulu metastāžu esamības apakšgrupās.

Kopējās atbildes reakcijas rādītāji pacientiem kabozantinība un placebo grupā bija attiecīgi 27,9% un 0% ($p < 0,0001$; 2. tabula). Objektīvo atbildes reakciju vidējais ilgums pacientiem kabozantinība grupā bija 14,6 mēneši (95% TI: 11,1, 17,5).

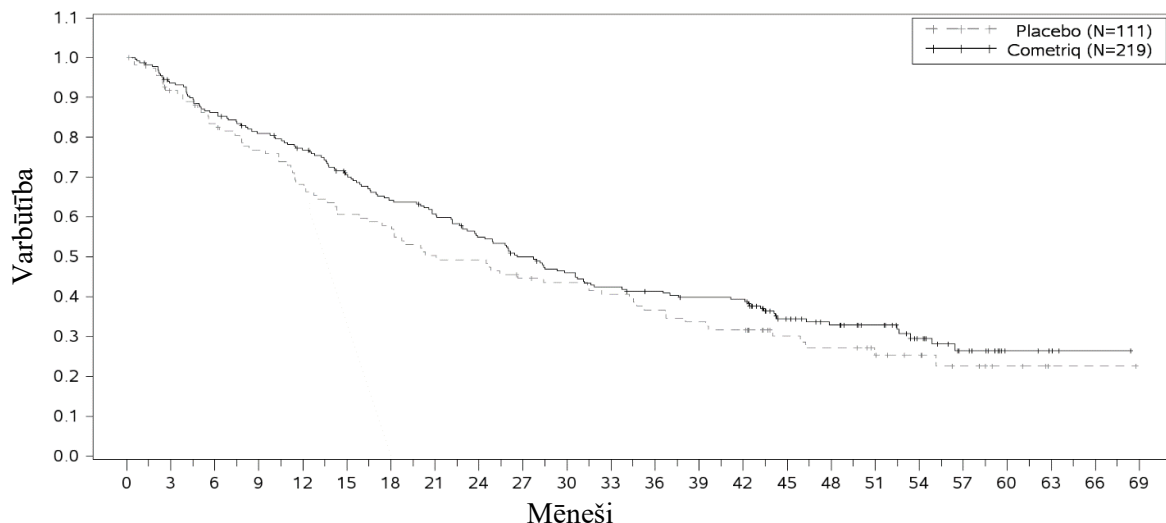
1. attēls. Kaplāna-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits								
Mēnesis	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

Kopējās dzīvildzes beigu analīze tika veikta pēc 218 notikumiem (nāvēm), un tā parāda paaugstināšanās tendenci 5,5 mēnešu ilgā vidējā dzīvildzē kabozantiniba grupā: 26,6 mēneši ilga vidējā dzīvildze, lietojot kabozantinību, salīdzinājumā ar 21,1 mēnesi ilgu dzīvildzi, lietojot placebo (riska attiecība = 0,85 [95 % TI: 0,64, 1,12], p=0,2409).

2. attēls. Kaplāna-Meijera līkne. Kopējā dzīvildze



Cometriq	219	202	186	173	162	145	132	124	111	100	91	84	80	76	75	49	40	34	23	14	5	3	1	0
Placebo	111	99	89	81	72	64	61	53	52	46	44	41	37	34	32	20	18	14	11	7	4	1	1	0

2. tabula. Galveno efektivitātes rezultātu kopsavilkums

	Kabozantinibs	Placebo
Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas	11,2 mēneši	4,0 mēneši
	Riska attiecība: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Vidējā kopējā dzīvildze	26,6 mēneši	21,1 mēneši
	Riska attiecība: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs ^a (95% TI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums; vidējais (95% TI)	14,6 mēneši (11,1, 17,5)	Nav piemērojams
Slimības kontroles rādītājs ^b (95% TI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Atbildes reakcija pēc kalcitonīna ^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Atbildes reakcija pēc CEA ^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Atbildes reakcija = pilnīga + daļēja atbildes reakcija.

^b Slimības kontroles rādītājs = stabila slimība + kopējās atbildes reakcijas rādītājs.

^c Iekļauti pacienti, kuriem bija novērtējama atbildes reakcija.

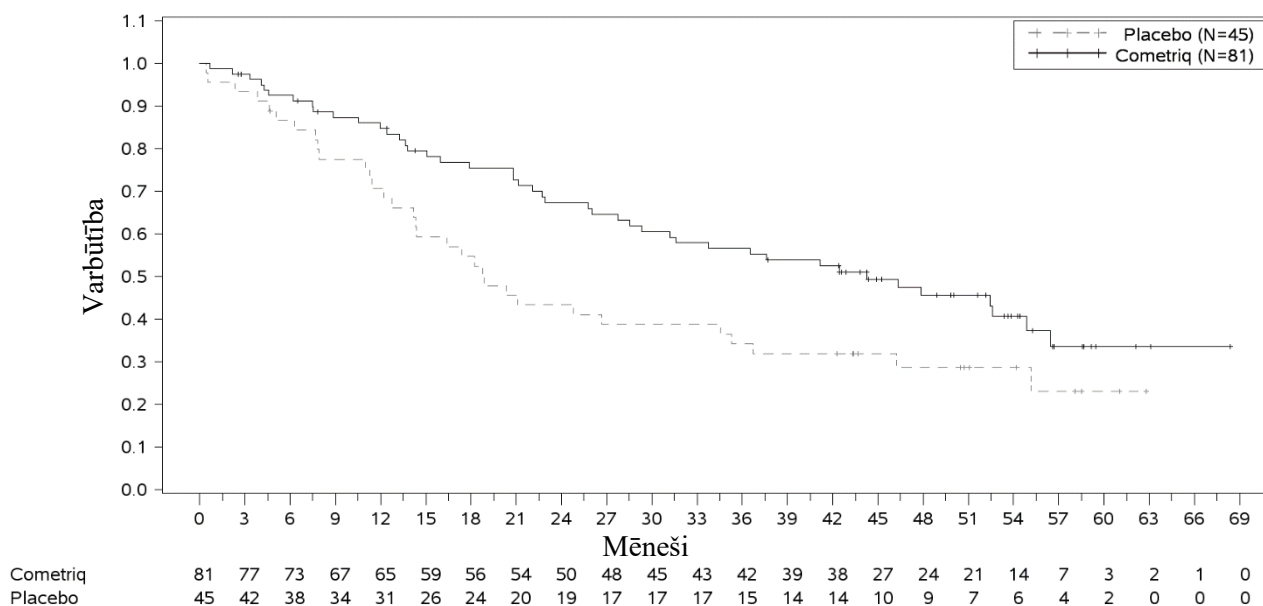
RET mutācijas statuss

No 215 pacientiem, kuru dati bija pietiekami, lai noteiktu mutāciju statusu, 78,6% (n = 169) tika klasificēti kā *RET* mutācijas pozitīvi (126 no viņiem bija M918T mutācijas pozitīvi) un 21,4% (n = 46) — kā *RET* mutācijas negatīvi. Pārējiem 115 pacientiem *RET* mutācijas statusu nevarēja noteikt vai arī tas nebija skaidrs. Pacienti visās trīs apakšgrupās uzrādīja ilgāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas kabozantiniba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (risika attiecība *RET* mutācijas pozitīvu pacientu, negatīvu pacientu un nezināma statusa apakšgrupā bija attiecīgi 0,23, 0,53 un 0,30). Izmēritie objektīvās atbildes reakcijas rādītāji šajās apakšgrupās kopumā bija atbilstoši dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultātiem — *RET* mutācijas pozitīvu pacientu, negatīvu pacientu un nezināma statusa apakšgrupā audzēja atbildes reakcijas rādītāji bija attiecīgi 32%, 22% un 25%.

Turpmākā ģenētiskā analīze liecināja, ka nelielai daļai pacientu konstatētas somatiskās audzēja mutācijas *HRAS*, *KRAS* vai *NRAS*. Šiem pacientiem (n = 16) bija nozīmīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas pagarināšanās (risika attiecība 0,15) un objektīvās atbildes reakcijas rādītājs 31%. *RET* mutācijas negatīviem pacientiem bez pierādījumiem par *RAS* mutāciju (n = 33) bija mazāks ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas, lietojot kabozantinību (risika attiecība 0,87), un mazāks atbildes reakcijas rādītājs (18%) salīdzinājumā ar citām mutācijas apakšgrupām.

Nozīmīga kopējās dzīvildzes uzlabošanās tika novērota *RET* M918T mutācijas pozitīvu pacientu apakšgrupā (n=81/219 kabozantiniba grupā): 44,3 mēneši kabozantiniba grupā salīdzinājumā ar 18,9 mēnešiem placebo grupā (risika attiecība = 0,60, p=0,0255). Kopējā dzīvildzē nenovēroja uzlabošanos *RET* M918T mutācijas negatīvu pacientu un nezināma statusa apakšgrupā.

3. attēls. Kaplāna-Meijera līkne. Kopējās dzīvildzes analīze pacientu ar *RET* M918T mutāciju grupā



Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus kabozantinibam vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ļaundabīgu norobežotu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc kabozantiniba iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2-5 stundu laikā. Plazmas koncentrācijas laika profili liecina, ka otrais uzsūkšanās maksimums rodas aptuveni 24 stundas pēc lietošanas, kas norāda, ka kabozantinibs var būt pakļauts enterohepatiskai recirkulācijai.

Atkārtotu kabozantiniba 140 mg devu lietošana vienreiz dienā 19 dienas izraisīja vidēji aptuveni 4-5 kārtīgu kabozantiniba uzkrāšanos (pamatojoties uz *AUC*) salīdzinājumā ar vienas devas lietošanu; līdzsvara stāvoklis tika sasniegts aptuveni līdz 15. dienai.

Trekns ēdiens mēreni palielināja C_{max} un *AUC* vērtības (attiecīgi 41% un 57%), salīdzinot ar vērtībām veseliem brīvprātīgajiem, lietojot tukšā dūšā iekšķīgi vienu kabozantiniba 140 mg devu. Informācijas par precīzu ēdiena ietekmi, ja maltīte tiek ieturēta 1 stundu pēc kabozantiniba lietošanas, nav.

Lietojojot kabozantiniba vienreizēju 140 mg devu veseliem cilvēkiem kapsulas un tabletes formā, bioekvivalence netika pierādīta. Lietojot zāles tabletes formā (CABOMETYX), novēroja C_{max} palielināšanos par 19% salīdzinājumā ar kapsulas formu (COMETRIQ). *AUC* vērtības bija līdzīgas, lietojot kabozantinibu tabletes (CABOMETYX) un kapsulas (COMETRIQ) formā (<10% atšķirība).

Izkliede

Kabozantinibs lielā mērā saistās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, izklijes tilpums ir aptuveni 349 l (*SE*: $\pm 2,73\%$). Saistīšanās ar olbaltumvielām nebija mainījies pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Biotransformācija

Kabozantinibs tika metabolizēts *in vivo*. Kad iedarbība (*AUC*) bija par 10% lielāka nekā pamatvielai, plazmā tika konstatēti četri metabolīti — XL184-N-oksīds, XL184 amīdu sadalīšanās produkts, XL184-monohidroksisulfāts un 6-desmetil-amīda sadalīšanās produkta sulfāts. Katrs no diviem nekonjugētiem metabolītiem (XL184-N-oksīds un XL184 amīdu sadalīšanās produkts), kuriem piemīt <1% no kabozantiniba pamatvielas kinēzes inhibīcijas mērķa potenciāla, izraisa <10% no kopējās ar zālēm saistītās iedarbības plazmā.

Kabozantinibs ir *CYP3A4* metabolisma substrāts *in vitro*, jo *CYP3A4* neitralizējošā antivielai līdz >80% inhibēja metabolīta XL184-N-oksīda veidošanos *NADPH* katalizētajā cilvēka aknu mikrosomu inkubācijā; turpretim *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, *CYP2C19*, *CYP2D6* un *CYP2E1* neitralizējošās antivielas neietekmēja kabozantiniba metabolītu veidošanos. *CYP2C9* neitralizējošajai antivielai bija minimāla ietekme uz kabozantiniba metabolītu veidošanos (t.i., samazināšanās par <20%).

Eliminācija

Kabozantiniba eliminācijas pusperiods plazmā vienas devas pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem ir aptuveni 120 stundas. Populācijas farmakokinētikas analizē klīrensa vidējā noteiktā vērtība līdzsvara stāvoklī vēža pacientiem bija 4,4 l/h. 48 dienu ilgā datu apkopošanas periodā pēc vienas veselo brīvprātīgo lietotās ¹⁴C-kabozantiniba devas aptuveni 81% no kopējās radioaktivitātes devas tika konstatēts izkārnījumos (54%) un urīnā (27%).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

Pētījuma, kurā piedalījās pacienti ar nieru darbības traucējumiem, rezultāti liecina, ka pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķināto vidējo ģeometrisko vērtību koeficienti kabozantinibam plazmā, C_{max} un AUC_{0-inf} bija attiecīgi par 19% un 30% augstāki pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (C_{max} 90% TI no 91,60% līdz 155,51%, AUC_{0-inf} 90% TI no 98,79% līdz 171,26%) un attiecīgi par 2% un 6–7% augstāki (C_{max} 90% TI no 78,64% līdz 133,52%, AUC_{0-inf} 90% TI no 79,61% līdz 140,11%) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti.

Aknu darbības traucējumi

Pētījuma, kurā piedalījās pacienti ar aknu darbības traucējumiem, rezultāti liecina, ka iedarbība (AUC_{0-inf}) palielinājās par 81% un 63% pacientiem attiecīgi ar viegliem un vidēji smagiem aknu

darbības traucējumiem (AUC_{0-inf} 90% TI no 121,44% līdz 270,34% pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un no 107,37% līdz 246,67% — pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīti.

Rase

Dati, lai noteiktu farmakokinētikas atšķirības atkarībā no rases, nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, kas ilga līdz 6 mēnešiem, toksicitātes mērķorgāni bija kuņģa-zarnu trakts, kaulu smadzenes, limfoīdie audi, nieres, virsnieru dziedzeri un reproduktīvās sistēmas audi. Devu līmenis, kuru lietojot nenovēro nevēlamās blakusparādības (*NOAEL*), šajās atradēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Kabozantinibs neuzrādīja mutagēnu vai klastogēnu potenciālu standarta genotoksicitātes testos. Kabozantinība kancerogēnais potenciāls ir novērtēts divām sugām: *rash2* transgēnām pelēm un *Sprague-Dawley* žurkām. 2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām ar kabozantinība iedarbību saistītas audzēju atrades bija palielināta labdabīgu feohromocitomu, atsevišķi vai kopā ar ļaundabīgu feohromocitomu/kompleksu virsnieru serdes ļaundabīgu feohromocitomu abiem dzimumiem pie iedarbības, kas bija krietni zemāka par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, sastopamība. Žurkām novēroto jaunveidojumu klīniskā nozīme ir neskaidra, bet, visticamāk, zema. Kabozantinibs nebija kancerogēns *rash2* peles modelī pie iedarbības, kas nedaudz pārsniedza cilvēkam paredzēto terapeitisko iedarbību.

Fertilitātes pētījumi ar žurkām liecināja par samazinātu tēviņu un mātīšu fertilitāti. Turklāt iedarbības līmenī, kas bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu, suņu tēviņiem tika novērota hipospermatoģenēze.

Embrija/augļa attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām un trušiem. Žurkām kabozantinibs izraisīja pēcimplantācijas augļu bojāeju, augļa tūsku, lūpas/aukslēju šķeltni, ādas aplāziju un savītu vai neattīstītu asti. Trušiem kabozantinibs izraisīja augļu mīksto audu izmaiņas (samazinātu liesas izmēru, mazu plaušas vidējo daivu vai tās trūkumu) un palielināja kopējo augļa anomāliju biežumu. *NOAEL* embrija/augļa toksicitātes un teratogēnas iedarbības pētījumu atradēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem), kas saņēma kabozantinību, palielinājās leikocītu skaits, samazinājās hematopoēze, bija dzimumbriedumu sasniegušu/nenobriedušu mātīšu reproduktīvā sistēma (bez aizkavētas maksts atvēršanās), zobu patoloģijas, samazinājās minerālvielu saturs kaulos un kaulu blīvums, tika novērota aknu pigmentācija un žultsvada hiperplāzija. Atrades dzemdē/olnīcās un samazinātā hematopoēze bija pārejošas, turpretim ietekme uz kaulu rādītājiem un aknu pigmentāciju bija noturīga. Novērtējums jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem) nav veikts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls

Nātrijs cietes glikolāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Stearīnskābe

Kapsulas apvalks

Želatīns
Melnais dzelzs oksīds (E172) (tikai 20 mg kapsulām)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai 80 mg kapsulām)
Titāna dioksīds (E171)

Uzdrukāta tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PHTFE alumīnija blisteri ar folijas pamatni, noslēgti aizvalcētā sekundārā iepakojumā.

Blistera plāksnītes satur vienu no divām tālāk norādītajām kapsulu kombinācijām:

21 x 20 mg kapsulas (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām)
7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 100 mg/dienā; 7 dienām)
21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 140 mg/dienā; 7 dienām)

28 dienu iepakojums satur:

84 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg kapsulas) (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām)
56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā; 28 dienām)
112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā; 28 dienām)

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt

Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/001	21 x 20 mg kapsulas (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām)
EU/1/13/890/002	7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 100 mg/dienā; 7 dienām)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 140 mg/dienā; 7 dienām)
EU/1/13/890/004	84 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg kapsulas) (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām)
EU/1/13/890/005	56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā; 28 dienām)
EU/1/13/890/006	112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā; 28 dienām)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 21. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 11. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSURs)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 60 mg deva

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg
60 mg deva

Iepakojums 60 mg dienas devai
21 x 20 mg kapsula (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām)
Katra 60 mg dienas deva sastāv no trīs pelēkām 20 mg kapsulām.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

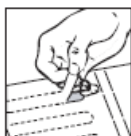
7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas
Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacienti jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

COMETRIQ 20 mg
Deva: 60 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 28 DIENU IEPAKOJUMAM, 60 mg deva (ieskaitot BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 mg deva

28 dienu iepakojums: 84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula), deva: 60 mg/dienā; 28 dienām.

Katra 60 mg dienas deva sastāv no trīs pelēkām 20 mg kapsulām.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Skatīt dozēšanas instrukcijas atsevišķām blistera plāksnītēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/004 84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula) (deva: 60 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

COMETRIQ 20 mg
Deva: 60 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 28 DIENU IEPAKOJUMS, 60 mg deva (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg
60 mg deva

21 x 20 mg kapsula (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām). 28 dienu iepakojuma sastāvdaļa, ko nedrīkst pārdot atsevišķi.

Iepakojums 60 mg dienas devai
Katra 60 mg dienas deva sastāv no trīs pelēkām 20 mg kapsulām.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

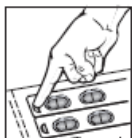
6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

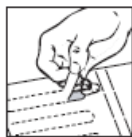
7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas
Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacientiem jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/004 84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula) (deva: 60 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 100 mg deva

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg un 80 mg
100 mg deva

Iepakojums 100 mg dienas devai
7 x 20 mg kapsulas un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 100 mg/dienā; 7 dienām)
Katra 100 mg dienas deva sastāv no vienas pelēkās 20 mg kapsulas un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

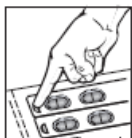
6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

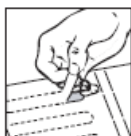
7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas
Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacienti jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Deva: 100 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 28 DIENU IEPAKOJUMAM, 100 mg deva (ieskaitot BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 mg deva

28 dienu iepakojums: 56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg kapsulas un 7 x 80 mg kapsulas), deva: 100 mg/dienā; 28 dienām.

Katra 100 mg dienas deva sastāv no vienas pelēkās 20 mg kapsulas un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Skatīt dozēšanas instrukcijas atsevišķām blistera plāksnītēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/005 56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Deva: 100 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 28 DIENU IEPAKOJUMS, 100 mg deva (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg un 80 mg
100 mg deva

7 x 20 mg kapsulas un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 100 mg/dienā; 7 dienām). 28 dienu iepakojuma sastāvdaļa, ko nedrīkst pārdot atsevišķi.

Iepakojums 100 mg dienas devai

Katra 100 mg dienas deva sastāv no vienas pelēkās 20 mg kapsulas un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

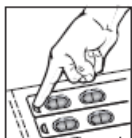
Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas

Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacienti jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/005 56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 140 mg deva

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg un 80 mg
140 mg deva

Iepakojums 140 mg dienas devai
21 x 20 mg kapsula un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 140 mg/dienā; 7 dienām)
Katra 140 mg dienas deva sastāv no trīs pelēko 20 mg kapsulu un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

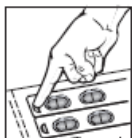
6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

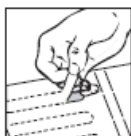
7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas
Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacienti jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Deva: 140 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 28 DIENU IEPAKOJUMAM, 140 mg deva (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

140 mg deva

28 dienu iepakojums: 112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg kapsula un 7 x 80 mg kapsulas), deva: 140 mg/dienā; 28 dienām.

Katra 140 mg dienas deva sastāv no trīs pelēko 20 mg kapsulu un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Skatīt dozēšanas instrukcijas atsevišķām blistera plāksnītēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/006 112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Deva: 140 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 28 DIENU IEPAKOJUMS, 140 mg deva (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg un 80 mg
140 mg deva

21 x 20 mg kapsula un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 140 mg/dienā; 7 dienām). 28 dienu iepakojuma sastāvdaļa, ko nedrīkst pārdot atsevišķi.

Iepakojums 140 mg dienas devai

Katra 140 mg dienas deva sastāv no trīs pelēko 20 mg kapsulu un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

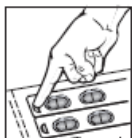
Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

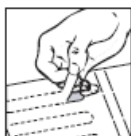
Dozēšanas instrukcijas

Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacienti jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/006

112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas

COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas

cabozantinib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir COMETRIQ un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms COMETRIQ lietošanas
3. Kā lietot COMETRIQ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt COMETRIQ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir COMETRIQ un kādam nolūkam to lieto

Kas ir COMETRIQ

COMETRIQ ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu kabozantiniba (S)-malātu.

Tās ir zāles, ko lieto medulāra vairogdziedzera vēža — reta vairogdziedzera vēža paveida, ko nevar izņemt ar ķirurģisku iejaukšanos vai kas izplatās uz citām ķermeņa daļām, — ārstēšanai.

Kā COMETRIQ darbojas

COMETRIQ bloķē īpašas olbaltumvielas jeb receptoru tirozīnkināzes (RTK), kas iesaistītas šūnu augšanas procesā un jaunu asinsvadu attīstībā šūnu asinsapgādei. Audzēja šūnās šīs olbaltumvielas var būt atrodamas lielā daudzumā, un COMETRIQ var palēnināt audzēja augšanas ātrumu un pārtraukt audzēja asinsapgādi, kas tam nepieciešama. COMETRIQ var palēnināt vai apturēt medulāra vairogdziedzera vēža šūnu augšanu. Tas var palīdzēt samazināt ar šī vēža tipu saistīta audzēja apjomu.

2. Kas Jums jāzina pirms COMETRIQ lietošanas

Nelietojiet COMETRIQ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kabozantinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms COMETRIQ lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens;
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienu;
- ja Jums ir caureja;
- ja Jums nesēnā anamnēzē ir asins atklepošana vai nozīmīga asiņošana;

- ja Jums pēdējā mēneša laikā ir veikta ķirurģiska iejaukšanās (vai tiek plānotas ķirurģiskas procedūras), ieskaitot stomatoloģiskās procedūras;
- ja Jums pēdējo 3 mēnešu laikā ir veikta staru terapija;
- ja Jums ir iekaisīga zarnu slimība (piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts vai divertikulīts);
- ja Jums ir teikts, ka vēzis Jums ir izplatījies uz elpceļiem vai barības vadu;
- ja Jums nesen bijuši asins recekļi kāju asinsvados, insults vai sirdslēkme;
- ja Jūs lietojat zāles sirds ritma kontrolei, Jums ir lēna sirdsdarbība, sirdsdarbības traucējumi vai nepietiekams kalcija, kālija vai magnija līmenis asinīs;
- ja Jums ir aknu vai nieru slimība.

Pastāstiet savam ārstam, ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums. Jums var būt nepieciešama minēto slimību ārstēšana, vai Jūsu ārsts var nolemt mainīt COMETRIQ devu vai apturēt ārstēšanu pavisam. Skatīt arī 4. punktu (“*Iespējamās blakusparādības*”).

Jums jāpastāsta arī savam zobārstam, ka lietojat COMETRIQ. Ir svarīgi, lai Jūs ārstēšanas ar COMETRIQ laikā ievērotu labu mutes higiēnu.

Bērni un pusaudži

COMETRIQ nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem. COMETRIQ iedarbība uz cilvēkiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav zināma.

Citas zāles un COMETRIQ

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas nepieciešams tādēļ, ka COMETRIQ var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību, kā arī dažas zāles var ietekmēt COMETRIQ iedarbību. Tas var nozīmēt, ka Jūsu ārstam ir jāmaina lietojamā(-ās) deva(-as).

- Zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanā, piemēram, itrakonazols, ketokonazols un posakonazols.
- Zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanā (antibiotikas), piemēram, eritromicīns, klaritromicīns un rifampicīns.
- Pretalerģijas zāles, piemēram, feksofenadīns.
- Zāles, ko lieto stenokardijas (nepietiekamas sirds apgādes ar asinīm izraisītu sāpju krūškurvī) ārstēšanai, piemēram, ranolazīns.
- Zāles, ko lieto epilepsijas un krampju ārstēšanā, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls.
- Ārstniecības augu preparāti, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) un reizēm lieto depresijas vai ar depresiju saistītu stāvokļu, piemēram, trauksmes, ārstēšanai.
- Zāles, ko lieto asins sašķidrināšanai, piemēram, varfarīns un dabigatrāna eteksilāts.
- Zāles augsta asinsspiediena vai citu sirds slimību ārstēšanai, piemēram, aliskirēns, ambrisentāns, digoksīns, talinolols un tolvaptāns.
- Pretdiabēta zāles, piemēram, saksagliptīns un sitagliptīns.
- Zāles podagras ārstēšanai, piemēram, kolhicīns.
- Zāles HIV vai AIDS ārstēšanai, piemēram, ritonavīrs, maraviroks un emtricitabīns.
- Zāles vīrusa infekciju ārstēšanai, piemēram, efavirenzs.
- Zāles transplantātu atgrūšanas novēršanai (ciklosporīns) un ciklosporīnu saturošas terapijas shēmas reimatoīdā artrīta un psoriāzes ārstēšanai.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Ja perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā lietojat COMETRIQ, perorālie kontracepcijas līdzekļi var būt neefektīvi. COMETRIQ lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jums jālieto arī kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvs vai diafragma).

COMETRIQ kopā ar uzturu

Šo zāļu lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtus saturošu pārtikas produktu vai dzērienu lietošanas, jo tie var paaugstināt COMETRIQ līmeni asinīs.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ārstēšanas ar COMETRIQ laikā izvairieties no grūtniecības iestāšanās. Ja Jums vai Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas lietojiet atbilstošus kontracepcijas līdzekļus. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums pārrunās piemērotas kontracepcijas metodes COMETRIQ lietošanas laikā. Skaīt 2. punktu.

Pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas ar COMETRIQ laikā Jums vai Jūsu partnerei ir iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību.

Konsultējieties ar savu ārstu PIRMS COMETRIQ lietošanas, ja Jūs vai Jūsu partnere apsver vai plāno grūtniecību pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pastāv iespēja, ka ārstēšana ar COMETRIQ var ietekmēt Jūsu fertilitāti.

Sievietes, kuras lieto COMETRIQ, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo kablozantīnībs un/vai tā metabolīti var izdalīties krūts pienā un kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ievērojiet piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus. Ņemiet vērā, ka ārstēšana ar COMETRIQ var izraisīt noguruma vai nespēka sajūtu.

COMETRIQ satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot COMETRIQ

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums jāturpina šo zāļu lietošana, līdz Jūsu ārsts nolems pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, Jūsu ārsts var nolemt mainīt Jūsu lietoto devu vai pārtraukt ārstēšanu ātrāk nekā sākotnēji plānots. Jūsu ārsts noteiks, vai ir nepieciešama Jūsu lietotās devas pielāgošana, it īpaši pirmo astoņu COMETRIQ lietošanas nedēļu laikā.

COMETRIQ ir jālieto vienreiz dienā. Atkarībā no Jums parakstītās devas lietojamo kapsulu skaits ir šāds:

- 140 mg (1 oranžā 80 mg kapsula un 3 pelēkās 20 mg kapsulas);
- 100 mg (1 oranžā 80 mg kapsula un 1 pelēkā 20 mg kapsula);
- 60 mg (3 pelēkās 20 mg kapsulas).

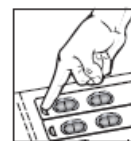
Ārsts nolems, kāda ir Jūsu pareizā deva.

Kapsulas ir iepakotas blistera plāksnītē, kas satur parakstītās devas. Katrā blistera plāksnītē iepakoto kapsulu skaits ir pietiekams septiņu dienu (vienu nedēļu) ilgai lietošanai. Kapsulas ir pieejamas arī 28 dienu iepakojumā, kas satur kapsulas 28 dienām, — 4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē ir kapsulas septiņām dienām.

Katru dienu lietojiet visas vienā rindā izkārtotās kapsulas. Sīkāka informācija par blistera plāksnītēm, tajā skaitā par to, cik kapsulas Jums jālieto un kāds ir kapsulu kopējais skaits katrā blistera plāksnītē, ir

sniegta 6. punktā. Lai atcerētos savu devu, laukumā blakus kapsulām ierakstiet datumu, kurā lietojāt pirmo devu. Lai izņemtu kapsulas, rīkojoties šādi:

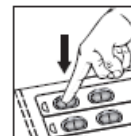
1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



COMETRIQ **nedrīkst** lietot kopā ar uzturu. Jūs nedrīkstat neko ēst vismaz 2 stundas pirms COMETRIQ lietošanas un 1 stundu pēc zāļu lietošanas. Norijiet kapsulas pa vienai, uzdzerot ūdeni. Neatveriet tās.

Ja esat lietojis COMETRIQ vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis COMETRIQ vairāk nekā norādīts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu, paņemot līdzi kapsulas un šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot COMETRIQ

- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir palikušas 12 vai vairāk stundas, lietojiet izlaisto devu, tiklīdz par to atceraties. Lietojiet nākamo devu parastā laikā.
- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlicis mazāk par 12 stundām, nelietojiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu parastā laikā.

Ja pārtraucat lietot COMETRIQ

Pārtraucot ārstēšanu, var tikt apturēta zāļu iedarbība. Nepārtrauciet ārstēšanu ar COMETRIQ, ja neesat konsultējies(-usies) ar ārstu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums rodas blakusparādības, Jūsu ārsts var Jums noteikt mazāku COMETRIQ devu. Jūsu ārsts var Jums parakstīt arī citas zāles, lai palīdzētu kontrolēt blakusparādības.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no tālāk norādītajām blakusparādībām, jo Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:

- Tādi simptomi kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējums vai drudzis. Tās var būt kuņģa-zarnu trakta perforācijas — caurumi, kas izveidojas kuņģī vai zarnās un var būt dzīvībai bīstami — pazīmes.
- Pietūkums, sāpes rokās un kājās vai elpas trūkums.
- Nedzīstoša brūce.
- Asins vemšana vai atklepošana (asins var būt gaiši sarkanā krāsā vai atgādināt kafijas biežumus).
- Sāpes mutes dobumā, zobu un/vai žokļa sāpes, pietūkums vai jēlumi mutes dobumā, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zobu kustīgums. Tie var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi).

- Krampji, galvassāpes, apjukums vai grūtības koncentrēties. Šīs var būt stāvokļa, ko sauc par mugurējas atgriezeniskas leikoencefalopātijas sindromu (*PRES*), pazīmes. *PRES* ir retāk novērota nevēlamā blakusparādība (tā rodas mazāk nekā 1 cilvēkam no 100).
- Smaga, bet nepastāvīga caureja

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā caureja, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, gremošanas traucējumi un sāpes vēderā.
- Apgrūtināta rīšana.
- Pūšļi, sāpes rokās vai pēdu apakšās, izsitumi uz ādas vai ādas apsārtums, sausa āda.
- Samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās, garšas sajūtas izmaiņas.
- Nogurums, vājums, galvassāpes, reibonis.
- Matu krāsas izmaiņas (kļūst gaišāki), matu izkrišana.
- Hipertensija (asinsspiediena paaugstināšanās).
- Apsārtums, pietūkums vai sāpes mutes dobumā vai rīklē, apgrūtināta runa, aizsmakums.
- Izmaiņas asins analīzēs, kuras izmanto vispārējā veselības stāvokļa un aknu darbības kontrolei, pazemināts elektrolītu līmenis (piemēram, magnija, kalcija vai kālija).
- Pazemināts trombocītu līmenis.
- Locītavu sāpes, muskuļu spazmas.
- Palielināti limfmezgli.
- Sāpes rokās, plaukstās, kājās vai pēdās.

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

- Trauksme, depresija, apjukums.
- Vispārējas sāpes, sāpes krūtīs vai muskuļu sāpes, ausu sāpes, troksnis ausīs.
- Ekstremitāšu vājums, samazināta jutība vai durstīšanas sajūta ekstremitātēs.
- Drebuļi, trīces.
- Dehidratācija.
- Iekaisums vēdera dobumā vai aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Lūpu un mutes kaktiņu iekaisums.
- Matu sakņu iekaisums, pinnes, pūšļi (uz citām ķermeņa daļām, izņemot plaukstas un pēdas).
- Sejas un citu ķermeņa daļu pietūkums.
- Garšas sajūtas izmaiņas vai zudums.
- Hipotensija (asinsspiediena pazemināšanās).
- Priekškambaru fibrilācija (ātra un neparasta sirds darbība).
- Ādas krāsas izmaiņas (kļūst gaišāka), zvīņaina āda, neparasti bāla āda.
- Patoloģiska matu augšana.
- Hemoroīdi.
- Pneimonija (plaušu iekaisums).
- Sāpes mutes dobumā, zobu un/vai žokļa sāpes, pietūkums vai jēlumi mutes dobumā, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zobu kustīgums.
- Samazināta vairogdziedzera aktivitāte; iespējamie simptomi var būt nogurums, ķermeņa masas palielināšanās, aizcietējums, salšanas sajūta un sausa āda. Samazināts leukocītu līmenis
- Pazemināts fosfātu līmenis asinīs.
- Plīsums, caurums vai asiņošana kuņģī vai zarnās, anālās atveres iekaisums vai plīsums, asiņošana plaušās vai trahejā (elpceļos).
- Patoloģiska audu savienošanās gremošanas sistēmā; simptomi var būt stipras vai pastāvīgas sāpes vēderā.
- Patoloģiska audu savienošanās trahejā (elpceļos), barības vadā vai plaušās.
- Abscess (strutu uzkrāšanās, ar pietūkumu un iekaisumu) vēdera dobumā, iegurnī vai zobu/smaganu abscess.
- Asins recekļi asinsvados un plaušās.

- Trieka.
- Sēnīšu infekcija (ādas, mutes dobuma vai dzimumorgānu).
- Brūces, kuru sadzīšana ir apgrūtināta.
- Olbaltums vai asins urīnā, žultsakmeņi, sāpīga urinēšana.
- Neskaidra redze.
- Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (kas var izraisīt dzelti/dzeltenu ādas vai acu krāsu).
- Proteīnu līmeņa pazemināšanās asinīs (albumīns).
- Abnormāli nieru funkcijas testi (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs).
- Paaugstināts seruma olbaltumvielas, kas zināma kā lipāze, līmenis.

Retāk (var rasties 1 cilvēkam no 100)

- Barības vada iekaisums; iespējamie simptomi ir grēmas, sāpes krūtīs, slikta dūša, garšas sajūtas izmaiņas, vēdera uzpūšanās, atraugas un gremošanas traucējumi.
- Plaušu infekcija vai iekaisums, plaušu kolapss.
- Ādas čūlas, cistas, sarkani plankumi uz sejas vai augšstilbiem.
- Sāpes sejā.
- Izmaiņas asinsreces analīžu vai asins šūnu analīžu rezultātos.
- Muskuļu koordinācijas zudums, skeleta muskuļu bojājums.
- Uzmanības zudums, samaņas zudums, runas izmaiņas, delīrijs, patoloģiski sapņi.
- Sāpes krūtīs nosprostotu artēriju dēļ, ātra sirdsdarbība.
- Aknu bojājums, nieru mazspēja.
- Dzirdes traucējumi.
- Acs iekaisums, katarakta.
- Trombs/embolija, kas virzās pa artērijām un iestrēgst.
- Menstruāciju izbeigšanās, asiņošana no maksts.
- Stāvoklis, ko sauc par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindromu (*PRES*), kuram ir tādi simptomi kā krampji, galvassāpes, apjukums vai grūtības koncentrēties.
- Asinsspiediena izteikta paaugstināšanās (hipertensīvā krīze).
- Plaušas, saspīestas ar gaisu, kas atrodas telpā starp plaušām un krūškurvi, bieži izraisot elpas trūkumu (pneimotorakss).

Nav zināmi (blakusparādību biežums nav zināms)

- Sirdslēkme.
- Asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīnā (aneirismas un artēriju disekcijas).
- Ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt COMETRIQ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera plāksnītes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko COMETRIQ satur

Aktīvā viela ir kabozantiniba (S)-malāts.

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas satur kabozantiniba (S) malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas satur kabozantiniba (S) malātu, kas ir ekvivalents 80 mg kabozantiniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- **Kapsulas saturs:** mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, nātrijs cietes glikolāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds un stearīnskābe.
- **Kapsulas apvalks:** želatīns un titāna dioksīds (E 171);
 - 20 mg kapsulas satur arī melno dzelzs oksīdu (E172);
 - 80 mg kapsulas satur arī sarkano dzelzs oksīdu (E172);
- **Uzdrukas tinte:** šellaka glazūra, melnais dzelzs oksīds (E172) un propilēnglikols.

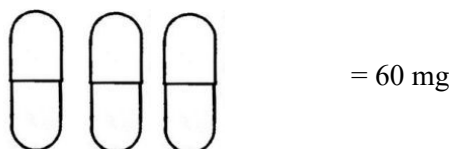
COMETRIQ ārējais izskats un iepakojums

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas ir pelēkā krāsā, un tām vienā pusē ir uzdrukāts uzraksts "XL184 20mg".

COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas ir oranžā krāsā, un tām vienā pusē ir uzdrukāts uzraksts "XL184 80mg".

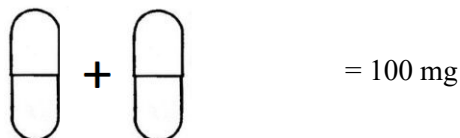
COMETRIQ cietās kapsulas ir iepakotas blistera plāksnītēs atbilstoši parakstītajai devai. Katra blistera plāksnīte satur zāļu daudzumu, kas ir pietiekams 7 dienām. Katra blistera plāksnītes rinda satur dienas devu.

Blistera plāksnīte ar 60 mg dienas devām satur divdesmit vienu 20 mg kapsulu — kopā 7 dienas devas. Katra dienas deva ir izvietota vienā rindā un satur trīs 20 mg kapsulas:



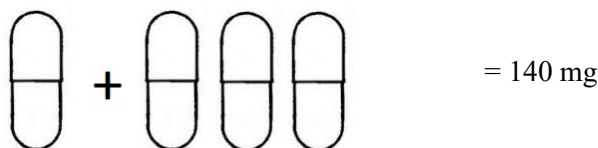
trīs pelēkās 20 mg kapsulas

Blistera plāksnīte ar 100 mg dienas devām satur septiņas 80 mg kapsulas un septiņas 20 mg kapsulas — kopā 7 dienas devas. Katra dienas deva ir izvietota vienā rindā un satur vienu 80 mg kapsulu un vienu 20 mg kapsulu:



viena oranžā 80 mg kapsula + viena pelēkā 20 mg kapsula

Blistera plāksnīte ar 140 mg dienas devām satur septiņas 80 mg kapsulas un divdesmit vienu 20 mg kapsulu — kopā 7 dienas devas. Katra dienas deva ir izvietota vienā rindā un satur vienu 80 mg kapsulu un trīs 20 mg kapsulas:



viena oranžā 80 mg kapsula + trīs pelēkās 20 mg kapsulas

COMETRIQ cietās kapsulas ir pieejamas arī 28 dienu iepakojumos:

84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula) (deva: 60 mg/dienā);

56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā);

112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā).

Katrs 28 dienu iepakojums satur zāļu daudzumu, kas ir pietiekams 28 dienām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Francija

Ražotājs

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstr. 1 und 2

73614 Schorndorf

Vācija

Tjoapack Netherlands B.V.

Nieuwe Donk 9

4879 AC Etten-Leur

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV

Belgiē /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

Latvija

Ipsen Pharma representative office

Tel: +371 67622233

България, Slovenija

Биомапас UAB

Литва, Litva

Tel: +370 37 366307

Hrvatska

Биомапас Zagreb d.o.o.

Tel: +385 17 757 094

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.

Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas

Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

Magyarország

Ipsen Pharma Hungary Kft.

Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Tel.: +361 555 5930

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

Portugal

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

España

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

România

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Slovenská republika

Ipsen Pharma
Tel: + 420 242 481 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.