ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg lub 80 mg kabozantynibu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Szare kapsułki twarde z napisem „XL184 20mg" w kolorze czarnym nadrukowanym na powłoce kapsułki. Kapsułka zawiera proszek koloru białego lub brudnej bieli.

Pomarańczowe kapsułki twarde z napisem „XL184 80mg" w kolorze czarnym nadrukowanym na powłoce kapsułki. Kapsułka zawiera proszek koloru białego lub brudnej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek COMETRIQ jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

W przypadku pacjentów, u których status mutacji RET pozostaje nieznany lub jest negatywny, przed każdorazowym podjęciem decyzji o leczeniu należy wziąć pod uwagę możliwość uzyskania mniejszych korzyści (patrz ważne informacje w punkcie 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie lekiem COMETRIQ powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

<u>Dawkowanie</u>
Kapsułki COMETRIQ (kabozantynib) i tabletki CABOMETYX (kabozantynib) nie są biorównoważne i nie należy ich stosować zamiennie (patrz punkt 5.2).
Zalecana dawka leku COMETRIQ wynosi 140 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 80 mg w kolorze pomarańczowym i trzech kapsułek 20 mg w kolorze szarym. Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie odnosił klinicznych korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia toksyczności przekraczającej dopuszczalny próg.

Należy się spodziewać, że większość pacjentów leczonych lekiem COMETRIQ będzie wymagała jednej lub więcej korekt dawki (redukcji i/lub przerwania stosowania) z uwagi na toksyczność. Z tego względu w trakcie pierwszych ośmiu tygodni terapii pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.4).

Działania podejmowane w przypadku podejrzewanego działania niepożądanego mogą wymagać czasowego przerwania i/lub redukcji dawki leku COMETRIQ. Kiedy konieczna jest redukcja dawki, zaleca się obniżyć ją do 100 mg na dobę, przyjmowanych w postaci jednej pomarańczowej kapsułki

80 mg i jednej szarej kapsułki 20 mg, a następnie do 60 mg na dobę, przyjmowanych w postaci trzech szarych kapsułek 20 mg.

Przerwanie dawkowania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższej wg. Wspólnych Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) lub też toksyczności stopnia 2., która przekracza próg tolerancji pacjenta.

Obniżenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które utrzymując się mogą stać się ciężkie lub przekroczyć próg tolerancji pacjenta.

Ponieważ większość zdarzeń może wystąpić we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie dokonywać oceny stanu pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić czy zmiana dawki jest uzasadniona. Zdarzenia o wczesnym początku obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (PPES) oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha lub ust, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty).

Wystąpienie ciężkich reakcji niepożądanych (takich jak przetoka układu pokarmowego) może zależeć od dawkiskumulowanej, zatem do zdarzeń takich dojść może w późniejszej fazie leczenia.

Jeśli dawka zostanie pominięta, pacjent nie powinien jej zażywać, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Skojarzone produkty lecznicze
Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP4A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Należy rozważyć wybór alternatywnego stosowanego jednocześnie produktu leczniczego, który nie wykazuje żadnego lub ma minimalny potencjał indukowania lub hamowania CYP3A4.

Osoby w podeszłym wieku
Nie zaleca się określonej korekty dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Niemniej, u osób w wieku 75 lat i starszych zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Rasa
Doświadczenie związane ze stosowaniem kabozantynibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.
Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.

Zaburzenie czynności wątroby
Zalecana dawka kabozantynibu dla pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosi 60 mg raz na dobę. Zalecana jest ścisła obserwacja bezpieczeństwa stosowania leku, (patrz punkt 5.2) ponieważ może być wymagana zmiana dawki leku lub czasowe wstrzymanie podawania leku. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności serca
Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności serca. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci w wieku <18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania
COMETRIQ przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości, nie otwierając ich. Pacjentów należy poinstruować, aby nie spożywali niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu leku COMETRIQ.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Redukcje dawki i przerwanie stosowania leku odnotowano odpowiednio u 79% i 72% pacjentów leczonych kabozantynibem w kluczowym badaniu klinicznym. U 41% pacjentów konieczne były dwie redukcje dawki. Średni okres czasu do pierwszej redukcji wynosił 43 dni, a do pierwszego przerwania podawania 33 dni. Stąd też, zaleca się, aby w pierwszych ośmiu tygodniach leczenia pacjenci poddawani byli ścisłej obserwacji (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność
Wśród pacjentów leczonych kabozantynibem często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia kabozantynibem (tj. w sytuacji, gdy nie ma innej wyraźnej przyczyny), należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

Perforacje, przetoki i ropnie wewnątrzbrzuszne
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano wystąpienie ciężkich perforacji i przetok żołądkowo-jelitowych, czasem śmiertelnych, oraz ropni wewnątrzbrzusznych. Pacjenci, którzy niedawno poddawani byli radioterapii, pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, zapaleniem otrzewnej, lub zapaleniem uchyłka), pacjenci z nowotworowym naciekiem tchawicy, oskrzeli lub przełyku lub z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym w obrębie żołądka i jelit (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem), lub z powikłaniami w wyniku uprzedniej radioterapii obejmującej jamę klatki piersiowej (w tym śródpiersie) powinni zostać poddani dokładnej ocenie przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia objawów perforacji i przetok. Jeśli po rozpoczęciu leczenia wystąpi zapalenie śluzówki, należy we właściwy sposób wykluczyć przetokę inną niż żołądkowo-jelitową. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja żołądkowo-jelitowa, przetoka żołądkowo-jelitowa lub przetoka o innej lokalizacji.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano żylne i tętnicze zaburzenia zakrzepowo – zatorowe, w tym zator płuc i zakrzepice tętniczą czasami prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów narażonych na ryzyko takich zdarzeń lub pacjentów z takimi zdarzeniami w wywiadzie. Należy zaprzestać stosowania kabozantynibu u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne tętnicze powikłanie zakrzepowo-zatorowe.

Krwotok
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki ciężkiego krwotoku czasami prowadzącego do zgonu. Przed podjęciem leczenia kabozantynibem należy poddać dokładnej ocenie

tych pacjentów, u których stwierdza się nowotworowe zajęcie tchawicy lub oskrzeli lub występujące uprzednio krwioplucie w wywiadzie. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub niedawnym krwiopluciem.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęściej zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem (patrz punkt 4.2).

Powikłania związane z ranami
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano powikłania związane z ranami. O ile to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym,w tym operacją dentystyczną lub inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym. Decyzja o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę stopnia gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji lekarskiej.

Nadciśnienie
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki nadciśnienia, w tym przełomów nadciśnieniowych. Ciśnienie krwi pacjenta powinno być prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. Po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem, a szczególnie na wczesnych etapach leczenia należy regularnie, monitorować ciśnienie krwi w celu wykrycia nadciśnienia i w miarę potrzeby leczyć odpowiednią terapią przeciwnadciśnieniową. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu do czasu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego, po czym można wznowić leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Martwica kości
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki. Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem oraz okresowo w trakcie terapii należy wykonywać badanie jamy ustnej. Pacjentom należy również wydać odpowiednie zalecenia dotyczące higieny jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentystyczną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki związane z martwicą kości szczęki, takimi jak bifosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki.

Erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki erytrodyzastezji dłoniowo-podeszwowej (PPES). Jeśli PPES przyjmie postać ciężką, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zredukowanej dawce można podjąć ponownie kiedy PPES osiągnie 1. stopień ciężkości.

Białkomocz
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie kabozantynibem.

Wydłużenie odstępu QT
Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotną w tym przypadku, istniejącą uprzednio chorobą serca, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Podczas stosowania kabozantynibu należy rozważyć okresowe, towarzyszące leczeniu badania EKG oraz elektrolitów (wapń, potas i magnez w surowicy). Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone z wykorzystaniem silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4, które mogą zwiększyć stężenie kabozantynibu w osoczu.

Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4
Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Równoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, skutkowało zwiększeniem ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib z środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Równoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, skutkowało obniżeniem ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Stąd też należy unikać przewlekłego podawania środków, które są silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Substraty glikoproteiny P
Kabozantynib był inhibitorem (IC_{50} = 7.0 μM), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie analitycznym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (psich komórek nerkowych Madin-Darby'ego z transfekowanym genem MDR1). Wynika stąd, że kabozantynib może posiadać potencjał zwiększania stężenia podanych równocześnie substratów glikoproteiny P w osoczu. Należy udzielić pacjentom informacji dotyczących przyjmowania substratów glikoproteiny P (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem.

Inihibitory białka MRP2
Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednoczesnego stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporyny, efawirenzu, emtrycytabiny).

Substancje pomocnicze
Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej kapsułce, co znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kabozantynib

Inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4
Podanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (w dawce 400 mg na dobę przez 27 dni) zdrowym ochotnikom zmniejszyło klirens kabozantynibu (o 29%) i zwiększyło ekspozycję na pojedynczą

dawkę kabozantynibu w osoczu (AUC) o 38%. Dlatego też należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, soku grejpfrutowego) z kabozantynibem.

Podanie ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 (w dawce 600 mg na dobę przez 31 dni) zdrowym ochotnikom zwiększyło klirens kabozantynibu (4,3-krotnie) oraz zmniejszyło ekspozycję na pojedynczą dawkę kabozantynibu w osoczu (AUC) o 77%. Należy zatem unikać przewlekłego równoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub preparatów ziołowych zawierających dziurawiec *[Hypericum perforatum]*) z kabozantynibem.
Leki obniżające kwasowość soków żołądkowych
Jednoczesne podanie inhibitora pompy protonowej (IPP) esomeprazolu (40 mg na dobę przez 6 dni) z pojedynczą dawką 100 mg kabozantynibu zdrowym ochotnikom nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję kabozantynibu w osoczu (AUC). Nie ma wskazań do korekty dawki w przypadku, gdy leki obniżające kwasowość soków żołądkowych (tj. IPP, antagoniści receptora H2, oraz leki zobojętniające) podawane są jednocześnie z kabozantynibem.

Inhibitory białka MRP2
Badania *in vitro* wykazały, że kabozantynib jest substratem białka MRP2. Dlatego też podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu.

Środki wiążące sole kwasu żółciowego
Środki wiążące sole kwasu żółciowego takie jak cholestyramina i cholestagel mogą wchodzić w interakcje z kabozantynibem i wpływać na wchłanianie (lub wchłanianie zwrotne), co może potencjalnie skutkować obniżeniem eskpozycji (patrz punkt 5.2). Znaczenie kliniczne tych potencjalnych interakcji nie jest znane.

Wpływ kabozantynibu na inne produkty lecznicze
Nie przeprowadzano badań nad wpływem kabozantynibu na właściwości farmakokinetyczne steroidowych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ nie ma pewności, że działanie antykoncepcyjne pozostanie bez zmian, zaleca się stosowanie dodatkowych środków zapobiegania ciąży, takich jak metody barierowe.
Z uwagi na dużą zdolność wiązania kabozantynibu z białkami osocza (punkt 5.2) może dochodzić do konkurencyjnego wypierania warfaryny z kompleksów z białkami osocza. W przypadku skojarzonego stosowania obu tych leków zaleca się monitorowanie INR

Substraty glikoproteiny P
Kabozantynib był inhibitorem (IC_{50} = 7.0 μM), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie analitycznym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (psich komórek nerkowych Madin-Darby'ego z transfekowanym genem MDR1). Wynika stąd, że kabozantynib może posiadać potencjał zwiększania stężenia podanych równocześnie substratów glikoproteiny P w osoczu. Należy udzielić pacjentom informacji dotyczących przyjmowania substratów glikoproteiny P (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety zdolne do posiadania potomstwa należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę w trakcie leczenia kabozantynibem. Partnerki mężczyzn przyjmujących kabozantynib muszą również unikać zajścia w ciążę. Pacjenci i pacjentki oraz ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia, a także przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Ponieważ środki antykoncepcyjne przyjmowane doustnie mogą nie zostać uznane za „skuteczne metody zapobiegania ciąży", powinno się je stosować w połączeniu z inną metodą, taką jak metoda barierowa (patrz punkt 4.5).

Ciąża
Nie przeprowadzono żadnych badań z udziałem ciężarnych kobiet przyjmujących kabozantynib. Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne oraz wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Kabozantynib nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia kabozantynibem.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy kabozantynib i(lub) jego metabolity przenikają do mleka matki. Z uwagi na potencjalne zagrożenie dla dziecka, matki powinny zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia kabozantynibem oraz przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Płodność
Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Według nieklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa, leczenie kabozantynibem może upośledzać płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Należy poinformować zarówno mężczyzn jaki i kobiety, aby zasięgnęli porady oraz rozważyli możliwości ochrony płodności przed podjęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Kabozantynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ze stosowaniem kabozantynibu związane są takie reakcje niepożądane jak zmęczenie i osłabienie. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z kabozantynibem są zapalenie płuc, zapalenie błon śluzowych, hipokalcemia, utrudnione połykanie, odwodnienie, zator tętnicy płucnej oraz nadciśnienie. Najczęstsze działania niepożądane o różnych stopniach nasilenia (występujące u co najmniej 20% pacjentów) obejmowały biegunkę, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, zmniejszeniemasy ciała, zmniejszenie łaknienia, nudności, zmęczenie, zaburzenie smaku, zmiany koloru włosów, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie oraz dysfonię.

Najczęściej występujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), limfopenię, hipokalcemię, neutropenię, trombocytopenię, hipofosfatemię, hiperbilirubinemię, hipomagnezemię i hipokaliemię.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1. są uporządkowane zgodnie z przyjętym w MedDRA układem grup układowo-narządowych oraz częstości występowania. Częstość występowania odnosi się do wszystkich stopni i zdefiniowana jest następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane uporządkowano według malejącegonasilenia.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	ropień* (w tym trzewny, skórny, nazębny), zapalenie płuc, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie grzybicze (w tym skórne, jamy ustnej i genitaliów)
Niezbyt często	grzybniak kropidlakowy
Zaburzenia endokrynologiczne	

Często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszone łaknienie, hipokalcemia[c], hipokaliemia[c], hipomagnezemia[c]
Często	odwodnienie[*], hipoalbuminemia[c], hiperbilirubinemia[d], hipofosfatemia[c]
Zaburzenia psychiczne	
Często	lęk, depresja, stan splątania
Niezbyt często	nieprawidłowe sny, delirium
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy
Często	incydent naczyniowo-mózgowy[*], neuropatia obwodowa, parestezja, brak smaku, drżenie
Niezbyt często	ataksja, zaburzenia uwagi, encefalopatia wątrobowa, utrata świadomości, zaburzenie mowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia oka	
Często	nieostre widzenie
Niezbyt często	zaćma, zapalenie spojówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	ból ucha, szumy uszne
Niezbyt często	Niedosłuch
Zaburzenia serca	
Często	migotanie przedsionków
Niezbyt często	dusznica bolesna, częstoskurcz nadkomorowy
Częstość nieznana	zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nadciśnienie[*f]
Często	niedociśnienie[g], zakrzepica żył głębokich[*], zakrzepica żylna[*], zakrzepica tętnicza[*], bladość, zimne kończyny
Niezbyt często	przełom nadciśnieniowy[h], zator tętniczy
Częstość nieznana	tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	dysfonia, ból części ustnej gardła
Często	przetoka inna niż żołądkowo-jelitowa[*] (w tym tchawicy, odma śródpiersia, tchawiczo-przełykowa), zator tętnicy płucnej[*], krwotok z dróg oddechowych[*] (w tym z płuc, oskrzeli, tchawicy), zachłystowe zapalenie płuc
Niezbyt często	niedodma, obrzęk gardła, zapalenie płuc, odma opłucnowa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka[*], nudności[*], zapalenie jamy ustnej, zaparcie, wymioty[*], ból brzucha[e], niestrawność, zaburzenia połykania, glossodynia
Często	perforacja żołądkowo-jelitowa[*], przetoka żołądkowo-jelitowa, zapalenie przełyku[*], krwotok w obrębie żołądka i jelit[*], zapalenie trzustki, hemoroidy, szczelina odbytu, zapalenie odbytu, zapalenie warg
Niezbyt często	zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa[*], zmiana koloru włosów, wysypka, sucha skóra, łysienie, rumień
Często	hiperkeratoza, trądzik, pęcherzyki skórne, nieprawidłowy przyrost owłosienia, łuszczenie skóry, hipopigmentacja
Niezbyt często	owrzodzenie skóry, teleangiektazja
Częstość nieznana	zapalenie naczyń skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból stawów, skurcze mięśni, ból kończyn
Często	mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, martwica kości szczęki[*]

Niezbyt często	rozpad mięśni prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	białkomocz*, utrudnione oddawanie moczu, krwiomocz
Niezbyt często	ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	brak miesiączki, krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, osłabienie
Często	utrudnione gojenie ran*, dreszcze, obrzęk twarzy
Niezbyt często	torbiel, ból twarzy, obrzęk miejscowy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i ALP w surowicy, podwyższony poziom LDH we krwi, podwyższony poziom TSH we krwi*[d], trombocytopenia[a]
Często	podwyższony poziom kreatyniny we krwi, limfopenia[a], neutropenia[a], podwyższony poziom lipazy
Niezbyt często	skrócenie częściowego czasu tromboplastyny po aktywacji, zwiększona liczba eozynofili[b], zwiększona liczba płytek[b]

* Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki.
W celu uzyskania odpowiedniej klasyfikacji częstości, połączono następujące terminy:
[a] obniżone parametry hematologiczne: limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów; neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofili; trombocytopenia i zmniejszenie liczby płytek krwi;
[b] podwyższone parametry hematologiczne: zwiększona liczba eozynofili i eozynofilia; zwiększona liczba płytek krwi i trombocytoza;
[c] obniżone parametry biochemiczne: hipoalbuminemia i obniżony poziom albumin we krwi; hipokalcemia i obniżony poziom wapnia we krwi; hipokaliemia i obniżony poziom potasu we krwi; hipomagnezemia i obniżony poziom magnezu we krwi; hipofosfatemia i obniżony poziom fosforu we krwi;
[d] podwyższone parametry biochemiczne: hiperbilirubinemia i podwyższone stężenie bilirubiny we krwi; niedoczynność tarczycy i zwiększony poziom hormonu stymulującego tarczycę we krwi;
[e] ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu;
[f] nadciśnienie i podwyższone ciśnienie krwi;
[g] niedociśnienie i obniżone ciśnienie krwi.
[h] w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Cometriq nie zgłoszono żadnego przypadku przełomu nadciśnieniowego; częstość występowania jest oparta na danych zbiorczych dotyczących kabozantynibu (w tym danych dotyczących tabletek Cabometyx 60 mg).

Opis wybranych działań niepożądanych
Po pierwszej dawce, podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego obserwowano u 57% pacjentów otrzymujących kabozantynib w porównaniu z 19% pacjentów otrzymujących placebo (niezależnie od wartości wyjściowych). Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib przeszło wcześniej zabieg usunięcia tarczycy, a 89% otrzymywało hormony tarczycy w okresie przed przyjęciem pierwszej dawki.

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów onkologicznych, obserwowano zwiększenie skorygowanego odstępu QT wg. wzoru Fridericia (QTcF) o 10 - 15 ms w dniu 29. (ale nie wdniu 1.) po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem (w dawce 140 mg raz na dobę) (patrz punkt 4.4). Efekt ten nie wiązał się ze zmianą w morfologii załamków EKG lub nowymi rytmami. U żadnego z pacjentów leczonych kabozantynibem nie odnotowano QTcF >500 ms.

Zalecenia dotyczące monitorowania i leczenia wymienionych dalej działań niepożądanych znajdują się w punkcie 4.4: perforacje, przetoki i ropnie wewnątrzbrzuszne, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; krwotok; tętniaki i rozwarstwienie tętnicy; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; powikłania związane z ranami; nadciśnienie; martwica kości; zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej; białkomocz; zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak swoistego leczenia w przypadku przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone.

W przypadku podejrzewanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie wspomagające. Parametry metabolizmu należy monitorować metodami diagnostyki laboratoryjnej co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to klinicznie wskazane, aby oszacować potencjalne zmiany tendencji. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX07

Mechanizm działania
Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje wiele receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK) , których aktywność przyczynia się do wzrostu nowotworu i rozwoju naczyń, patologicznej przebudowy kości, oraz przerzutowej progresji raka. Kabozantynib był badany pod kątem działania hamującego względem szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowe dla czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego). Ponadto, kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym RET, receptor GAS6 (AXL), receptor czynnika białek macierzystych (KIT) oraz fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3).

Działanie farmakodynamiczne
Kabozantynib wykazał dawkozależną inhibicję wzrostu nowotworu, regresję nowotworu i (lub) hamował przerzuty w szerokim spektrum nieklinicznych modeli nowotworowych.

Skuteczność stosowania kabozantynibu obserwowano u pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy z RET typu „dzikiego” lub zmutowanym.

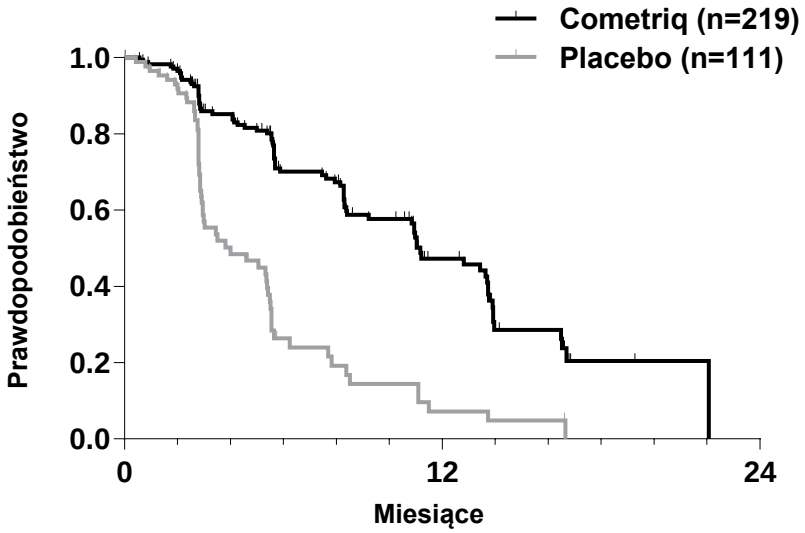
Dane kliniczne dotyczące raka rdzeniastego tarczycy
Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie porównujące kabozantynib (N = 219) z placebo (N = 111). W badaniu brali udział pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RTT i udokumentowanym radiologicznie postępem choroby w przeciągu 14 miesięcy przed przystąpieniem do badania. Pierwszorzędowym celem badania było porównanie przeżycia bez progresji (PFS) pacjentów otrzymujących kabozantynib z pacjentami otrzymującymi placebo. Cele drugorzędowe obejmowały porównanie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) i całkowitego przeżycia (OS). Ocenę PFS i ORR oparto na scentralizowanym, niezależnym i zaślepionym przeglądzie danych z badań obrazowych. Pacjenci leczeni byli do momentu zaobserwowania postępu choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Wynik analizy PFS, opartej o scentralizowaną ocenę wg. kryteriów RECIST, wykazał statystycznie istotną różnicę w długości PFS leczonych kabozantynibem w porównaniu z placebo: mediana okresu PFS wynosiła 11,2 miesiąca dla pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib wobec 4,0 miesiąca

dla pacjentów w grupie otrzymującej placebo (warstwowany współczynnik ryzyka [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40; p<0,0001; Ryc. 1). Wyniki PFS były spójne dla wszystkich wyjściowych i demograficznych podgrup poddanych ocenie, w tym osób leczonych uprzednio inhibitorami kinazy tyrozynowej (wśród których mogły być środki działające na szlaki związane z antyangiogenezą); osób ze statusem mutacyjnym RET (w tym pacjentów z udokumentowanym negatywnym statusem mutacji RET), uprzednim leczeniem przeciwrakowym lub radioterapią oraz z obecnością przerzutów do kości.

ORR wynosił odpowiednio 27,9% i 0% dla pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib i w grupie placebo (p<0,0001; Tabela 2). Mediana okresu obiektywnych odpowiedzi wynosiła 14,6 miesiąca (95% CI: 11,1, 17,5) dla pacjentów w grupie otrzymujących kabozantynib.

Ryc. 1: Krzywa Kaplana Meiera dla przeżycia bez progresji



Liczba pacjentów zagrożonych								
Miesiące	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

Analiza końcowa całkowitego przeżycia (OS) została przeprowadzona po wystąpieniu 218 zdarzeń (zgonów), i wykazała tendencję do wzrostu mediany przeżycia o 5,5 miesiąca w grupie przyjmującej kabozantynib: mediana (miesiące) 26,6 dla kabozantynibu wobec 21,1 dla placebo (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Ryc. 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia

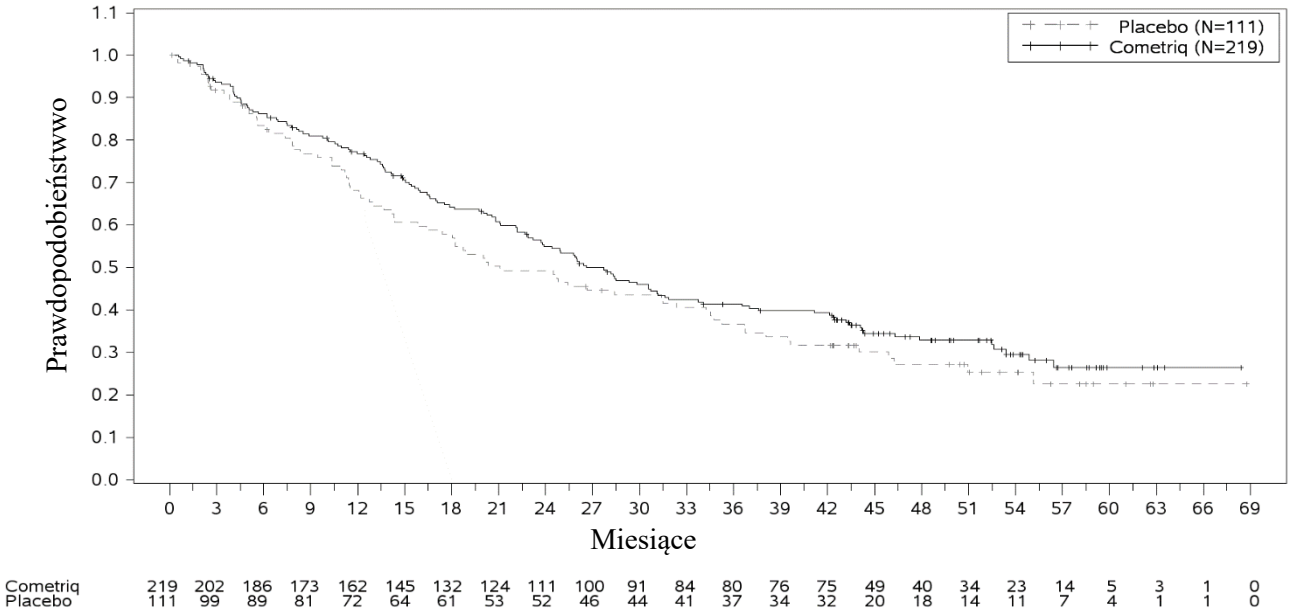


Tabela 2: Podsumowanie głównych wyników dotyczących skuteczności

	Kabozantynib	**Placebo**
Mediana przeżycia bez progresji	11,2 miesiąca	4,0 miesiące
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0.0001	
Mediana całkowitego przeżycia	26,6 miesięcy	21,1 miesiąca
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Całkowity odsetek odpowiedzi[a] (95% CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi; Mediana (95% CI)	14,6 miesiąca (11,1, 17,5)	N/A
Stopień kontroli choroby [b] (95% CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Stężenie kalcytoniny[a]	47% (49/104)[c]	3% (1/40) [c]
Stężenie CEA (antygenu karcynoembrionalnego)[a]	33% (47/143) [c]	2% (1/55)[c]

[a] Odpowiedź = odpowiedź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR).
[b] Stopień Kontroli Choroby = stabilna choroba (SD)+ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)
[c] Obejmuje pacjentów kwalifikujących się do oceny odpowiedzi

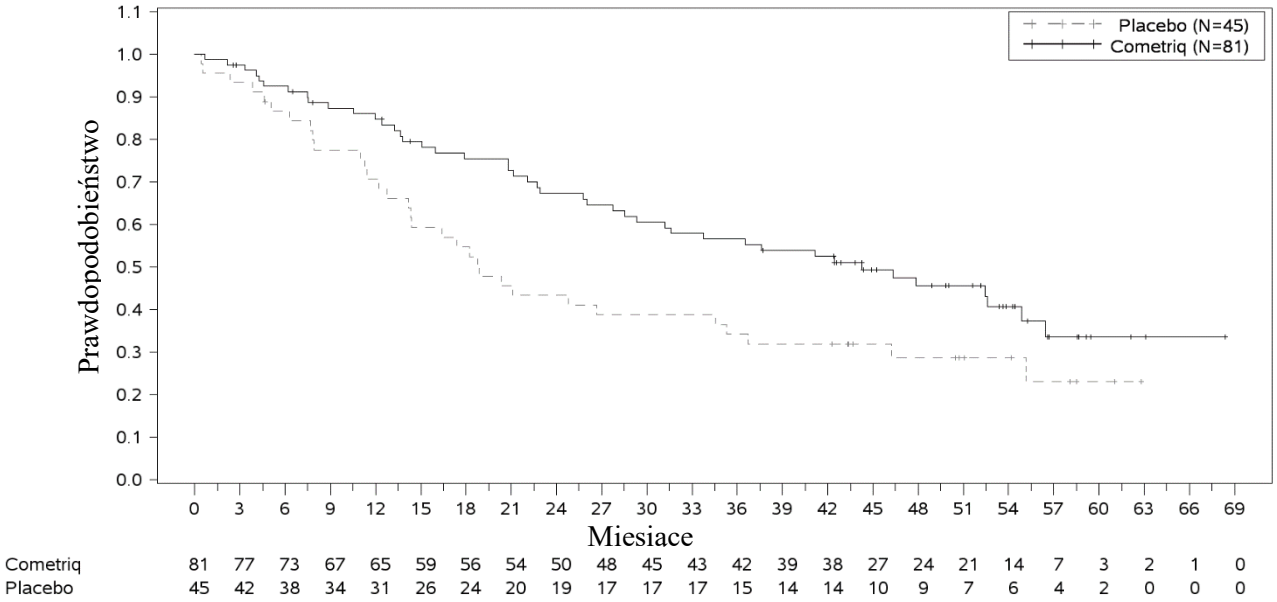
Status mutacji RET

Z 215 pacjentów z wystarczającymi danymi do określenia statusu mutacji, u 78,6% (n=169) stwierdzono pozytywny status mutacji *RET* (przy czym u 126 z nich badanie na obecność mutacji M918T dało wynik pozytywny), a u 21,4% (n=46) negatywny status mutacji *RET*. U dodatkowych 115 pacjentów status mutacji *RET* nie mógł być określony lub pozostawał niejasny. We wszystkich trzech podgrupach, u pacjentów otrzymujących kabozantynib stwierdzono wydłużenie okresu PFS w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (przy współczynnikach ryzyka (HR) wynoszących odpowiednio 0,23, 0,53 oraz 0,30 dla podgrup z pozytywnym, negatywnym i nieznanym statusem). Pomiary obiektywnego odsetka odpowiedzi w tych grupach były ogólnie zgodne z wynikami dla PFS, przy odsetku odpowiedzi nowotworowej wynoszącym odpowiednio 32%, 22%, I 25%, dla podgrup z pozytywnym, negatywnym i nieznanym statusem mutacji *RET*.

Dalsza analiza genetyczna wykazała, że u małego odsetka pacjentów występowały somatyczne mutacje nowotworowe w genach *HRAS*, *KRAS*, lub *NRAS*. U tych pacjentów (n=16) stwierdzono znaczne wydłużenie okresu PFS (HR wynoszący 0,15) oraz obiektywny odsetek odpowiedzi wynoszący 31%. W porównaniu z innymi podgrupami mutacyjnymi, u pacjentów z negatywnym statusem mutacji *RET,* u których nie stwierdzono mutacji RAS (n=33) zaobserwowano obniżoną skuteczność stosowania kabozantynibu odzwierciedloną w PFS (HR wynoszący 0,87) oraz niższy odsetek odpowiedzi, wynoszący 18%.

Znaczącą poprawę całkowitego przeżycia (OS) zaobserwowano w podgrupie pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność mutacji *RET* M918T (n=81/219, w grupie otrzymującej kabozantynib): 44,3 miesiąca w grupie przyjmującej kabozantynib wobec 18,9 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (HR = 0,60, p = 0,0255). Nie stwierdzono poprawy OS w przypadku podgrup z negatywnym lub nieznanym statusem mutacji *RET* M918T.

Ryc. 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z mutacją *RET* M918T



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań kabozantynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu złośliwych nowotworów litych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu kabozantynibu, maksymalne stężenie kabozantynibu w osoczu osiągane jest po 2 do 5 godzin po przyjęciu. Profile stężenia leku w osoczu względem czasu wskazują, że wchłanianie leku ponownie osiąga wartość maksymalną 24 godziny po podaniu, co sugerowałoby, że kabozantynib podlega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej.

W porównaniu z podaniem w jednej dawce, wielokrotne podanie kabozantynibu w dawce dobowej 140 mg przez okres 19 dni skutkowało ok. 4- do 5-krotnym średnim stężeniem kabozantynibu (według AUC); stan stacjonarny został osiągnięty ok. dnia 15.

Posiłek z wysoką zawartością tłuszczu powodował umiarkowany wzrost wartości C_{max} i AUC (odpowiednio 41% i 57%) względem wartości stwierdzonych u zdrowych ochotników, którzy na

czczo przyjęli doustnie pojedynczą 140 mg dawkę kabozantynibu. Brak dokładnych informacji dotyczących wpływu pokarmu spożytego 1 godzinę po przyjęciu kabozantynibu.

Po podaniu pojedynczej dawki 140 mg zdrowym ochotnikom nie wykazano biorównoważności między kabozanytnibem w postaci kapsułek i kabozantynibem postaci tabletek. Zaobserwowano 19% wzrost Cmax produktu w postaciu tabletek (CABOMETYX) w porównaniu do produktu w postaci kapsułek (COMETRIQ). Wartości AUC były podobne dla tabletek kabozantynibu (CABOMETYX) i kapsułek (COMETRIQ) (różnica <10%).

Dystrybucja
W warunkach *in vitro,* kabozantynib wiążę się silnie z ludzkimi białkami osocza (≥ 99.7%). W populacyjnym modelu farmakokinetyki, objętość dystrybucji (V/F) wynosi w przybliżeniu 349 L (SE: ± 2,73%). Wiązanie białka u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby pozostało bez zmian.

Metabolizm
Kabozantynib był metabolizowany *in vivo*. Cztery metabolity były obecne w osoczu w ekspozycji (AUC) przekraczającej 10% związku macierzystego: N-tlenek-XL184, XL184 w postaci produktu hydrolizy amidów, siarczan monohydroksylowy XL184 oraz 6-demetylo siarczan produktu hydrolizy amidów. Każdy z dwóch nieskoniugowanych metabolitów (N-tlenek XL184 oraz XL184 w postaci produktu hydrolizy amidów), które posiadają <1% docelowego potencjału inhibicyjnego macierzystego kabozantynibu, stanowią <10% całkowitej związanej z lekiem ekspozycji w osoczu.

W warunkach *in vitro,* kabozantynib stawał się substratem metabolizmu izoenzymu CYP3A4, kiedy przeciwciało neutralizujące CYP3A4 hamowało powstawanie metabolitu N-tlenku XL184 o >80% w inkubacji mikrosomów wątroby ludzkiej katalizowanej NADPH; z kolei przeciwciała neutralizujące CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP2E1 nie wywierały żadnego wpływu na tworzenie się metabolitów kabozantynibu. Przeciwciało neutralizujące CYP2C9 wykazywało minimalny wpływ na tworzenie się metabolitów kabozantynibu (tzn. redukcję o <20%).

Eliminacja
W badaniach z udziałem zdrowych ochotników, którym podano pojedynczą dawkę leku, okres półtrwania kabozantynibu w osoczu w końcowej fazie eliminacji wynosił około 120 godzin. W analizie populacyjnej właściwości farmakokinetycznych średni klirens (CL/F) w stanie stacjonarnym u pacjentów onkologicznych szacowano na 4.4 L/godz. W okresie 48 dni po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki kabozantynibu znakowanej węglem ^{14}C, około 81% całości podanej dawki radioaktywnej zostało odzyskane, z czego 54% w kale I 27% w moczu.

Właściwości farmakokinetyczne dla specjalnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Wyniki badań z udziałem pacjentów z zaburzoną czynnością nerek wskazują, że wartości geometrycznej średniej najmniejszych kwadratów dla stężenia kabozantynibu w osoczu, C_{max} i $AUC_{0\text{-}inf}$ były o 19% i 30% wyższe dla uczestników z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (90% CI dla C_{max} 91,60% do 155,51%; $AUC_{0\text{-}inf}$ 98,79% do 171,26%) oraz o 2% i 6-7% wyższe (90% CI dla C_{max} 78,64% do 133,52%; $AUC_{0\text{-}inf}$ 79,61% do 140,11%) dla uczestników z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek. Badanie nie obejmowało pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby
Wyniki badań z udziałem pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wskazują, że ekspozycja ($AUC_{0\text{-}inf}$) zwiększyła się odpowiednio o 81% i 63% u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (90% CI $AUC_{0\text{-}inf}$: 121,44% do 270,34% dla zaburzeń łagodnych oraz 107,37% do 246,67% dla zaburzeń umiarkowanych). Badanie nie obejmowało pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Rasa
Brak danych koniecznych do określenia różnicy we właściwościach farmakokinetycznych ze względu na rasę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

U szczurów i psów, badania toksyczności po dawkach wielokrotnych podawanych przez okres do 6 miesięcy, wykazały, że organami narażonymi na toksyczność były przewód pokarmowy, szpik kostny, tkanki limfatyczne, nerki, tkanki nadnercza i układu rozrodczego. Dla tych wyników badań, poziom dawkowania bez działań niepożądanych (NOAEL) był w tym przypadku poniżej poziomu ekspozycji klinicznej przewidzianej dla ludzi przy zakładanej dawce leczniczej.

Badania genotoksyczności przeprowadzone z zastosowaniem standardowego zestawu testów nie wykazały, żeby kabozantynib miał potencjał mutagenny lub klastogenny. Działanie rakotwórcze kabozantynibu oceniano w badaniach przeprowadzonych na dwóch gatunkach zwierząt: myszach transgenicznych rasH2 i szczurach rasy Sprague-Dawley. W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego kabozantynibu stwierdzono zwiększoną częstość występowania łagodnego guza chromochłonnego, występującego samodzielnie lub współistniejącego ze złośliwym guzem chromochłonnym/złożonym złośliwym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy u obu płci oraz w znacznie mniejszych dawkach niż te przeznaczone do stosowania u ludzi. Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nowotworowych u szczurów pozostaje niepewne, choć prawdopodobnie niewielkie. Kabozantynib nie wykazał działania rakotwórczego w badaniach na modelu myszy rasH2 przy nieco wyższej ekspozycji na lek niż przewidywana w leczeniu ludzi.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały zmniejszenie się płodności u samców i samic. Ponadto u psów obserwowano hipospermatogenezę przy poziomie narażenia niższym od poziomu ekspozycji klinicznej przewidzianej dla ludzi przy zakładanej dawce leczniczej.

Badania wpływu na rozwój zarodka i płodu przeprowadzono na szczurach i królikach. U szczurów, kabozantynib powodował utratę zarodka po zagnieżdżeniu, obrzęk płodu, rozszczep podniebienia/wargi, aplazję skórną, załamany lub niedorozwinięty ogon. U królików, kabozantynib powodował zmiany tkanki miękkiej płodu (zmniejszoną śledzionę, mały lub brakujący płat pośredni płuca) oraz zwiększoną częstość występowania uogólnionych wad rozwojowych. NOAEL dla wyników badań toksycznego wpływu na zarodek i płód oraz badań teratogenności, był w tym poniżej poziomu ekspozycji klinicznej przewidzianej dla ludzi przy zakładanej dawce leczniczej. Badań nad rozwojem przed- i pourodzeniowym nie przeprowadzono.

Po podaniu kabozantynibu młodocianym szczurom (porównywalnym z populacją pediatryczną w wieku >2 lat), obserwowano u nich podwyższone parametry WBC, obniżoną hemopoezę, dojrzewający/niedojrzały układ rozrodczy u samic (bez opóźnionego otwarcia pochwy), nieprawidłowości zębów, obniżoną zawartość składników mineralnych i gęstość kości, pigmentację wątroby oraz przerost przewodu żółciowego. Objawy stwierdzone w obrębie macicy/jajników oraz obniżona hemopoeza miały charakter przejściowy, podczas gdy wpływ na strukturę kostną oraz pigmentacja wątroby pozostawały bez zmian. Nie przeprowadzono badań u młodocianych szczurów (porównywalnych z populacją pediatryczną w wieku <2 lat).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Celuloza mikrokrystaliczna
Sól sodowa karboksymetylocelulozy usieciowana
Glikolan skrobi sodowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynowy kwas

Powłoka kapsułki
Żelatyna
Żelaza tlenek czarny (E172) (tylko kapsułki 20 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko kapsułki 80 mg)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz nadruku
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PE/PCTFE-Al, kryte folią, w tekturowym opakowaniu zewnętrznym uszczelnionym na gorąco.

Blistry zawierające:
21 kapsułek x 20 mg (starcza na 7 dni przy dawce 60 mg/dobę)
7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 100 mg/dobę)
21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 140 mg/dobę)

Opakowanie 28-dniowe zawierające:
84 kapsułki (4 blistry po 21 kapsułek x 20 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 60 mg/dobę)
56 kapsułek (4 blistry po: 7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 100 mg/dobę)
112 kapsułek (4 blistry po: 21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 140 mg/dobę)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/001	21 kapsułek x 20 mg (starcza na 7 dni przy dawce 60 mg/dobę)
EU/1/13/890/002	7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 100 mg/dobę)
EU/1/13/890/003	21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 140 mg/dobę)
EU/1/13/890/004	84 kapsułki (4 blistry po 21 kapsułek x 20 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 60 mg/dobę)
EU/1/13/890/005	56 kapsułek (4 blistry po: 7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 100 mg/dobę)
EU/1/13/890/006	112 kapsułek (4 blistry po: 21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 140 mg/dobę)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lutego 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARACKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agenci Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wmagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

BLISTER, dawka 60 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde
20 mg
Dawka 60 mg

Opakowanie dla dawki dobowej 60 mg
21 kapsułek x 20 mg (starcza na 7 dni przy dawce 60 mg/dobę)
Każda dawka dobowa 60 mg składa się z trzech szarych kapsułek 20 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Ulotka dla pacjenta znajduje się w kieszonce opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

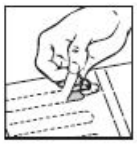
Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Instrukcja przyjmowania leku
Codziennie należy zażyć wszystkie kapsułki z jednego rzędu, bez pokarmu (pacjenci powinni powstrzymać się od spożywania pokarmów na 2 godziny przed i przez 1 godzinę po przyjęciu kapsułek). Należy odnotować datę przyjęcia pierwszej dawki.

1.Wcisnąć zakładkę.

2. Oderwać pasek papieru.



3. Wycisnąć kapsułkę przez folię.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

COMETRIQ 20 mg
dawka dobowa 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR– KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE Z ZESTAWEM NA 28 DNI, dawka 60 mg (OPAKOWANIE Z ETYKIETĄ "BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dawka 60 mg

Opakowanie 28-dniowe: 84 kapsułki (4 blistry po 21 kapsułek x 20 mg), starcza na 28 dni przy dawce 60 mg.

Każda dawka dobowa 60 mg składa się z trzech szarych kapsułek 20 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Instrukcje dotyczące rozpakowywania leku znajdują się na blistrach.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/004 84 kapsułki (4 blistry po 21 kapsułek x 20 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 60 mg/dobę)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

COMETRIQ 20 mg
dawka dobowa 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR– KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BLISTER W OPAKOWANIU 28-DNIOWYM, dawka 60 mg (OPAKOWANIE BEZ ETYKIETY „BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde
20 mg
Dawka 60 mg

21 kapsułek x 20 mg (starcza na 7 dni przy dawce 60 mg/dobę). Składnik opakowania 28-dniowego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

Opakowanie dla dawki dobowej 60 mg
Każda dawka dobowa 60 mg składa się z trzech szarych kapsułek 20 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Ulotka dla pacjenta znajduje się w kieszonce opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

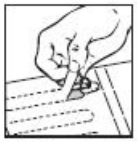
Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Instrukcja przyjmowania leku
Codziennie należy zażyć wszystkie kapsułki z jednego rzędu, bez pokarmu (pacjenci powinni powstrzymać się od spożywania pokarmów na 2 godziny przed i przez 1 godzinę po przyjęciu kapsułek). Należy odnotować datę przyjęcia pierwszej dawki.

1.Wcisnąć zakładkę.

2. Oderwać pasek papieru.



3. Wycisnąć kapsułkę przez folię.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/004 84 kapsułki (4 blistry po 21 kapsułek x 20 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 60 mg/dobę)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR– KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

BLISTER, dawka 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg lub 80 mg kabozantynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde
20 mg i 80 mg
Dawka 100 mg

Opakowanie dla dawki dobowej 100 mg
7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 100 mg/dobę)
Każda dawka dobowa 100 mg stanowi połączenie jednej szarej kapsułki 20 mg i jednej pomarańczowej kapsułki 80 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Ulotka dla pacjenta znajduje się w kieszonce opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

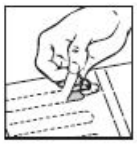
Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Instrukcja przyjmowania leku
Codziennie należy zażyć wszystkie kapsułki z jednego rzędu, bez pokarmu (pacjenci powinni powstrzymać się od spożywania pokarmów na 2 godziny przed i przez 1 godzinę po przyjęciu kapsułek). Należy odnotować datę przyjęcia pierwszej dawki.

1.Wcisnąć zakładkę.

2. Oderwać pasek papieru.



3. Wycisnąć kapsułkę przez folię.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
dawka dobowa 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR– KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE Z ZESTAWEM NA 28 DNI , dawka 100 mg (OPAKOWANIE Z ETYKIETĄ "BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg lub 80 mg kabozantynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dawka 100 mg

Opakowanie 28-dniowe: 56 kapsułek (4 blistry po: 7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg), starcza na 28 dni przy dawce 100 mg.

Każda dawka dobowa 100 mg stanowi połączenie jednej szarej kapsułki 20 mg i jednej pomarańczowej kapsułki 80 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Instrukcje dotyczące rozpakowywania leku znajdują się na blistrach.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/005 56 kapsułek (4 blistry po: 7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 100 mg/dobę)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
dawka dobowa 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR– KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BLISTER W OPAKOWANIU 28-DNIOWYM, dawka 100 mg (OPAKOWANIE BEZ ETYKIETY „BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg lub 80 mg kabozantynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde
20 mg i 80 mg
Dawka 100 mg

7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 100 mg/dobę). Składnik opakowania 28-dniowego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

Opakowanie dla dawki dobowej 100 mg
Każda dawka dobowa 100 mg stanowi połączenie jednej szarej kapsułki 20 mg i jednej pomarańczowej kapsułki 80 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Ulotka dla pacjenta znajduje się w kieszonce opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

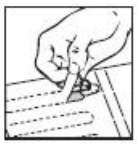
Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Instrukcja przyjmowania leku
Codziennie należy zażyć wszystkie kapsułki z jednego rzędu, bez pokarmu (pacjenci powinni powstrzymać się od spożywania pokarmów na 2 godziny przed i przez 1 godzinę po przyjęciu kapsułek). Należy odnotować datę przyjęcia pierwszej dawki.

1.Wcisnąć zakładkę.

2. Oderwać pasek papieru.



3. Wycisnąć kapsułkę przez folię.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/005 56 kapsułek (4 blistry po 7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 100 mg/dobę)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR– KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

BLISTER, dawka 140 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg lub 80 mg kabozantynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda
20 mg i 80 mg
Dawka 140 mg

Opakowanie dla dawki dobowej 140 mg
21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 140 mg/dobę)
Każda dawka dobowa 140 mg stanowi połączenie trzech szarych kapsułek 20 mg i jednej pomarańczowej kapsułki 80 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Ulotka dla pacjenta znajduje się w kieszonce opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

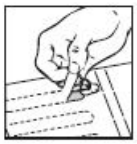
Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Instrukcja przyjmowania leku
Codziennie należy zażyć wszystkie kapsułki z jednego rzędu, bez pokarmu (pacjenci powinni powstrzymać się od spożywania pokarmów na 2 godziny przed i przez 1 godzinę po przyjęciu kapsułek). Należy odnotować datę przyjęcia pierwszej dawki.

1.Wcisnąć zakładkę.

2. Oderwać pasek papieru.



3. Wycisnąć kapsułkę przez folię.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
dawka dobowa 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR– KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE Z ZESTAWEM NA 28 DNI, dawka 140 mg (OPAKOWANIE Z ETYKIETĄ "BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg lub 80 mg kabozantynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dawka 140 mg

Opakowanie 28-dniowe: 112 kapsułek (4 blistry po: 21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg), starcza na 28 dni przy dawce 140 mg.

Każda dawka dobowa 140 mg stanowi połączenie trzech szarych kapsułek 20 mg i jednej pomarańczowej kapsułki 80 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Instrukcje dotyczace rozpakowywania leku znajdują się na blistrach.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/006 112 kapsułek (4 blistry po 21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 140 mg/dobę)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
dawka dobowa 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR– KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BLISTER W OPAKOWANIU 28-DNIOWYM, dawka 140 mg (OPAKOWANIE BEZ ETYKIETY „BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg lub 80 mg kabozantynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda
20 mg i 80 mg
Dawka 140 mg

21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 140 mg/dobę). Składnik opakowania 28-dniowego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

Opakowanie dla dawki dobowej 140 mg
Każda dawka dobowa 140 mg stanowi połączenie trzech szarych kapsułek 20 mg i jednej pomarańczowej kapsułki 80 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Ulotka dla pacjenta znajduje się w kieszonce opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

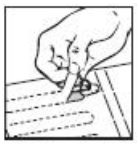
Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Instrukcja przyjmowania leku
Codziennie należy zażyć wszystkie kapsułki z jednego rzędu, bez pokarmu (pacjenci powinni powstrzymać się od spożywania pokarmów na 2 godziny przed i przez 1 godzinę po przyjęciu kapsułek). Należy odnotować datę przyjęcia pierwszej dawki.

1.Wcisnąć zakładkę.

2. Oderwać pasek papieru.



3. Wycisnąć kapsułkę przez folię.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/006 112 kapsułek (4 blistry po: 21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 140 mg/dobę)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR– KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde
COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde
kabozantynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek COMETRIQ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku COMETRIQ
3. Jak przyjmować lek COMETRIQ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek COMETRIQ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek COMETRIQ i w jakim celu się go stosuje

Co to jest COMETRIQ

COMETRIQ jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym (S)-jabłczan kabozantynibu.
Jest lekiem sotoswanym w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy, rzadkiego typu raka tarczycy, którego nie można usunąć chirurgicznie, albo który rozprzestrzenił się do innych partii ciała.

Jak działa COMETRIQ

COMETRIQ blokuje działanie białek zwanych receptorowymi kinazami tyrozynowymi (RTK), które biorą udział we wzroście komórek i tworzeniu nowych naczyń krwionośnych, które je odżywiają. Białka te mogą występować w dużych ilościach w komórkach nowotworowych, a ich zablokowanie przez COMETRIQ może spowolnić szybkość wzrostu nowotworu i ułatwić pozbawienie ich dopływu krwi, koniecznej do wzrostu nowotworu.
COMETRIQ może spowolnić lub zatrzymać rozrost rdzeniastego raka tarczycy. Może pomóc zmniejszyć nowotwory związane z tym typem raka.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku COMETRIQ

Kiedy nie przyjmować leku COMETRIQ

- jeśli pacjent ma uczulenie na kabozantynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku COMETRIQ należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą jeśli pacjent:

- ma wysokie ciśnienie krwi

- ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego,
- ma biegunkę
- w wywiadzie odnotowano niedawny kaszel z krwią lub znaczący krwotok
- w ciągu ostatniego miesiąca przeszedł zabieg chirurgiczny (lub jeśli planowane są zabiegi chirurgiczne), w tym zabiegi stomatologiczne
- w ciągu ostatnich 3 miesięcy był poddawany radioterapii
- ma zapalną chorobę jelit (na przykład chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy lub zapalenie uchyłka)
- został poinformowany, że rak rozprzestrzenił się na drogi oddechowe lub przełyk
- w wywiadzie odnotowano mający miejsce niedawo zakrzep krwi w kończynie dolnej, udar lub zawał serca
- zażywa leki regulujące rytm pracy serca, ma niską częstość akcji serca, ma problemy z sercem lub problemy z poziomem wapnia, postasu lub magnezu we krwi
- ma chorobę wątroby lub nerek.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. Pacjent może wymagać w związku z nimi leczenia, lub też lekarz może zdecydować o zmianie dawki leku COMETRIQ lub przerwać leczenie. Patrz również punkt 4 *"Możliwe działania niepożądane"*.

Należy również poinformować lekarza stomatologa o przyjmowaniu leku COMETRIQ. W trakcie leczenia lekiem COMETRIQ ważna jest dbałość o higienę jamy ustnej.

Dzieci i młodzież

Lek COMETRIQ nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Działanie leku COMETRIQ w przypadku osób poniżej 18. roku życia nie jest znane.

Lek COMETRIQ a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty. Wynika to z faktu, że COMETRIQ może wpływać na to, jak działają inne leki. Z kolei inne leki mogą wpływać na działanie leku COMETRIQ. Może to oznaczać, że lekarz będzie musiał dokonać zmiany dawki przyjmowanej przez pacjenta.

- Leki stosowane w leczeniu zakażenia grzybiczego, takie jak itrakonazol, ketokonazol i pozakonazol
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (antybiotyki), takie jak erytromycyna, klarytromycyna i ryfampicyna
- Leki przeciwalergiczne, takie jak feksofenadyna
- Leki stosowane w leczeniu dusznicy bolesnej (ból w klatce piersiowej spowodowany niedostatecznym dopływem krwi do serca), takie jak ranolazyna
- Leki stosowane w leczeniu epilepsji i napadów padaczkowych, takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital
- Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*), stosowane czasami w leczeniu depresji i stanów związanych z depresją, takich jak lęk
- Leki stosowane do rozrzedzania krwi, takie jak warfaryna i eteksylan dabigatranu
- Leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub innych schorzeń serca, takie jak aliskirem, ambrisentan, digoksyna, talinolol i tolwaptan
- Leki przeciwcukrzycowe, takie jak saksagliptyna i sitagliptyna
- Leki stosowane w leczeniu skazy moczanowej, takie jak kolchicyna
- Leki stosowane w leczeniu HIV i AIDS, takie jak rytonawir, marawirok i emtrycytabina
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, takie jak efawirenz
- Leki stosowane w ramach zapobiegania odrzuceniu przeszczepu (cyklosporyna) oraz w opartych o cyklosporynę schematach leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycy

Doustne środki antykoncepcyjne
Jeśli w trakcie leczenia lekiem COMETRIQ stosowane są doustne środki antykoncepcyjne, mogą się one okazać nieskuteczne. Należy zatem stosować barierową metodę zapobiegania ciąży (np. prezerwatywy lub krążek dopochwowy) w trakcie przyjmowania leku COMETRIQ, jak i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Stosowanie leku COMETRIQ z jedzeniem

Należy unikać spożywania produktów zawierających grejpfruty przez cały okres przyjmowania tego leku, jako że może to zwiększyć poziom leku COMETRIQ we krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

W trakcie leczenia lekiem COMETRIQ należy unikać zajścia w ciążę. Jeśli istnieje możliwość, że w trakcie leczenia pacjentka lub partnerka pacjenta zajdą w ciążę, należy stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne przez cały ten okres oraz przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia. Należy poradzić się lekarza jakie metody antykoncepcji będą właściwe podczas przyjmowania leku COMETRIQ. Patrz punkt 2.

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę lub zamierza zajść w ciążę w trakcie leczenia lekiem COMETRIQ.

Należy skonsultować się z lekarzem PRZED rozpoczęciem przyjmowania leku COMETRIQ jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta rozważają lub planują zajście w ciążę po zakończeniu leczenia. Istnieje możliwość, że leczenie lekiem COMETRIQ będzie miało wpływ na płodność.

Kobiety przyjmujące lek COMETRIQ nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ kabozantynib i (lub) jego metabolity mogą przenikać do mleka matki i być szkodliwe dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy wziąć pod uwagę, że leczenie lekiem COMETRIQ może wywołać zmęczenie lub osłabienie.

COMETRIQ zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej kapsułce, co znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek COMETRIQ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjmowanie leku należy kontynuować do momentu, w którym lekarz zadecyduje o zakończeniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działanie niepożądane, lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki lub zakończeniu leczenia przed czasem. Lekarz określi, czy konieczne jest dostosowanie dawki, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia lekiem COMETRIQ.

Lek COMETRIQ powinien być przyjmowany raz dziennie. W zależności od przepisanej dawki, ilość kapsułek, które należy przyjąć, jest następująca:
- 140 mg (1 kapsułka pomarańczowa 80 mg i 3 szare kapsułki 20 mg)
- 100 mg (1 kapsułka pomarańczowa 80 mg i 1 szara kaspułka 20 mg)
- 60 mg (3 szare kapsułki 20 mg)

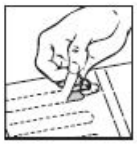
Lekarz określi właściwą dla pacjenta dawkę.

Kapsułki znajdują się w blistrze, z zawartoscią odpowiednią do przepisanej dawki. Każdy blister zawiera kaspułki w ilości wystarczającej na siedem dni (jeden tydzień) przyjmowania. Kapsułki są również dostępne w opakowaniu 28-dniowym, zawierającym wystarczającą ilość kapsułek na 28-dniową terapię. W opakowanie 28-dniowe znajdują się 4 blistry zawierające zapas kaspułek na siedem dni.

Każdego dnia, należy przyjąć wszystkie kaspułki z jednego rzędu. Więcej informacji o blistrach, w tym także o tym, ile kapsułek będzie przyjmowanych oraz jaka jest łączna liczba kaspułek w każdym blistrze opisano poniżej w punkcie 6. Aby zapamiętać wielkości dawki, należy zapisać datę przyjęcia pierwszej dawki w miejscu obok kapsułek. Aby wyjąć kapsułki do przyjęcia dawki należy:

1. Wcisnąć zakładkę

2. Oderwać pasek papieru



3. Wycisnąć kapsułkę przez folię

Lek COMETRIQ **nie** powinien być przyjmowany z pokarmem. Nie należy spożywać pokarmów na 2 godziny przed przyjęciem dawki leku COMETRIQ i przez 1 godzinę po jego zażyciu. Kapsułki należy połykać pojedynczo, popijając wodą. Nie otwierać kapsułek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku COMETRIQ
W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku COMETRIQ, należy niezwłocznie poradzić się lekarza lub udać się do szpitala z kapsułkami i niniejszą ulotką.

Pominięcie przyjęcia leku COMETRIQ
- Jeśli do czasu przyjęcia następnej dawki leku pozostało 12 lub więcej godzin, pominiętą dawkę leku należy przyjąć jak najszybciej. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłym czasie.
- Nie należy przyjmować pominiętej dawki leku, jeśli do czasu przyjęcia następnej dawki leku pozostało mniej niż 12 godzin. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłym czasie.

Przerwanie stosowania leku COMETRIQ
Przerwanie leczenia może spowodować ustąpienie działania leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem COMETRIQ bez konsultacji z lekarzem. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, lekarz może zalecić przyjmowanie mniejszej dawki leku COMETRIQ. Lekarz może również przepisać inne leki, które pomogą przeciwdziałać działaniom niepożądanym.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą one wymagać natychmiastowego leczenia:

- Objawy takie jak ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcie lub gorączka. Mogą być to objawy perforacji żołądkowo-jelitowej, otworu powstałego w żołądku lub jelicie, który może zagrażać życiu.
- Opuchlizna, ból dłoni lub stóp, lub zadyszka.
- Niegojąca się rana.
- Wymioty lub kaszel z zawartością krwi, która może być jasnoczerwona lub przypominać wyglądem ziarna zmielonej kawy.
- Ból w ustach, ból zębów i (lub) szczęki, opuchlizna lub wrzody w jamie ustnej, zdrętwienie lub poczucie ciężkości szczęki, lub obluźnienie zęba. Mogą być to oznaki uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości).
- Napady padaczkowe, bóle głowy, dezorientacja lub trudności ze skupieniem uwagi. Mogą być to oznaki schorzenia zwanego zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). PRES występuje rzadko (dotyka mniej niż 1 na 100 pacjentów).
- Ciężka biegunka, która nie ustępuje.

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Rozstrój żołądka, w tym biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, niestrawność i ból brzucha
- Trudności w połykaniu
- Pęcherzyki na skórze, ból dłoni lub w podeszwach stóp, wysypka albo zaczerwienienie skóry, suchość skóry
- Zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zmienione poczucie smaku
- Zmęczenie, osłabienie, ból głowy, zawroty głowy
- Zmiania koloru włosów (rozjaśnienie) utrata włosów
- Nadciśnienie (wzrost ciśnienia krwi)
- Zaczerwienienie, opuchlizna lub ból w ustach lub gardle, trudności w mówieniu, chrypka
- Zmiany w wynikach badań krwi monitorujących ogólny stan zdrowia i wątroby, niski poziom elektrolitów (takich jak magnez, wapń czy potas)
- Zmniejszenie liczby płytek krwi
- Ból stawów, skurcze mięśni
- Opuchnięte gruczoły limfatyczne
- Ból ramion, rąk, nóg lub stóp

Częste działania niepożądanie (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- Lęk, depresja, stan splątania
- Uogólniony ból, ból w klatce piersiowej lub ból mięśni, ból ucha, dzwonienie w uszach
- Osłabienie, zmniejszone czucie lub mrowienie w kończynach
- Dreszcze, drżenia
- Odwodnienie
- Zapalenie brzucha lub trzustki
- Stan zapalny warg lub kącików ust
- Stan zapalny u nasady włosów, trądzik, pęcherzyki na skórze (na innych częściach ciała niż dłonie i stopy)

- Opuchlizna na twarzy lub innych częściach ciała
- Utrata lub zmiana smaku
- Niedociśnienie (spadek ciśnienia krwi)
- Migotanie przedsionków (szybkie i nierówne bicie serca)
- Rozjaśnienie skóry, łuszczenie się skóry, niezwykła bladość skóry
- Nieprawidłowy porost włosów
- Hemoroidy
- Zapalenie płuc (infekcja płuc)
- Ból w ustach, ból zębów i (lub) szczęki, opuchlizna lub wrzody w jamie ustnej, zdrętwienie lub poczucie ciężkości szczęki, lub obluźnienie zęba
- Zmniejszona aktywność tarczycy, objawy mogą obejmować: zmęczenie, przyrost masy ciała, zaparcie, uczucie zimna i suchość skóry
- Zmniejszenie liczby białych krwinek
- Obniżenie poziomu fosforu we krwi
- Rozdarcie lub otwór lub krwotok z żołądka lub jelita, stan zapalny lub rozdarcie odbytu, krwawienie w płucach lub tchawicy (część dróg oddechowych)
- Nieprawidłowe połączenie tkanki w przewodzie pokarmowym; objawy mogą obejmować ciężki lub utrzymujący się ból brzucha
- Nieprawidłowe połączenia tkanek w tchawicy (część dróg oddechowych), przełyku lub płucach
- Ropień (nagromadzenie się ropy, z opuchlizną i stanem zapalnym) w okolicy brzucha, miednicy oraz przy zębach/dziąsłach
- Zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych i w płucach
- Udar
- Zakażenie grzybicze skóry, w jamie ustnej lub na genitaliach
- Rany, które z trudem się goją
- Białko lub krew w moczu, kamienie żółciowe, bolesne oddawanie moczu
- Nieostre widzenie
- Podwyższony poziom bilirubiny we krwi (który może skutkować żółtaczką/żółtym zabarwieniem skóry lub oczu)
- Obniżenie poziomu białka we krwi (albumin)
- Nieprawidłowe wyniki testów czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)
- Podwyższenie poziomu białka surowicy zwanego lipazą.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- Zapalenie przełyku; objawy mogą obejmować zgagę, ból w klatce piersiowej, mdłości, zmienony smak, wzdęcie, odbijanie się oraz niestrawność
- Zakażenie i stan zapalny płuca, zapadnięcie się płuca
- Owrzodzenie skóry, torbiele, czerwone wypryski na twarzy lub udach
- Ból twarzy
- Zmiany w wynikach badań krzepliwości krwi i krwinek
- Utrata koordynacji mięśni, uszkodzenie mięśni szkieletowych
- Spadek uwagi, utrata świadomości, zmiany w mowie, delirium, nieprawidłowe sny
- Ból w klatce piersiowej spowodowany zablokowaniem tętnic, gwałtowne bicie serca
- Uszkodzenie wątroby, niewydolność nerek
- Utrudnione słyszenie
- Stan zapalny w oku, zaćma
- Zakrzep w tętnicy (zator)
- Zatrzymanie miesiączki, krwotok z pochwy
- Schorzenie zwane zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES), którego objawy obejmować mogą napady padaczkowe, bóle głowy, dezorientację lub trudności w skupieniu uwagi
- Znaczny wzrost ciśnienia krwi (przełom nadciśnieniowy)
- Zapadnięte płuco z powietrzem uwięzionym w przestrzeni między płucami a klatką piersiową, często powodujące duszność (odma opłucnowa)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zawał serca
- Powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)
- Zapalenie naczyń krwionośnych w skórze (zapalenie naczyń skóry)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek COMETRIQ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek COMETRIQ

Substancją czynną leku jest (S)-jabłczan kabozantynibu.

Kapsułki twarde COMETRIQ 20 mg zawierają (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu.
Kapsułki twarde COMETRIQ 80 mg zawierają (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 80 mg kabozantynibu.

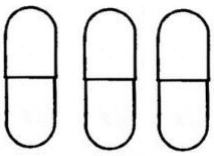
Pozostałe składniki:

- **Zawartość kapsułki:** celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa karboksymetylocelulozy usieciowana, glikolan skrobi sodowy, krzemionka koloidalna bezwodna i stearynowy kwas
- **Powłoka kapsułki:** żelatyna i tytanu dwutlenek (E171)
  - Kapsułki 20 mg zawierają również żelaza tlenek czarny (E172)
  - Kapsułki 80 mg zawierają również żelaza tlenek czerwony (E172)
- **Tusz nadruku:** politura szelakowa, żelaza tlenek czarny (E172), i glikol propylenowy

Jak wygląda lek COMETRIQ i co zawiera opakowanie
Lek COMETRIQ 20 mg to kapsułki twarde koloru szarego z napisem o treści "XL184 20mg" nadrukowanym z jednej strony.
Lek COMETRIQ 80 mg to kapsułki twarde koloru pomarańczowego z napisem o treści "XL184 80mg" nadrukowanym z jednej strony.

Kapsułki twarde COMETRIQ zapakowano w blistrach według przepisanej dawki. Każdy blister zawiera wystarczającą ilość leku na 7 dni przyjmowania. Każdy rząd kapsułek na blistrze zawiera dawkę dobową.

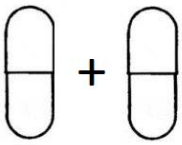
Blister z dawką dobową 60 mg zawiera dwadzieścia jeden kapsułek 20 mg stanowiących łącznie 7 dawek dobowych. Każdy rząd kaspułek dawki dobowej zawiera trzy kapsułki 20 mg:



= 60 mg

trzy szare kapsułki 20 mg

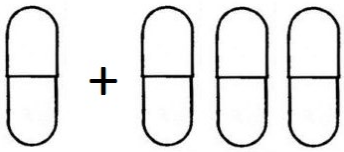
Blister z dawką dobową 100 mg zawiera siedem kaspułek 80 mg i siedem kapsułek 20 mg stanowiących łącznie 7 dawek dobowych. Każdy rząd kaspułek dawki dobowej zawiera jedną kapsułkę 80 mg i jedną kapsułkę 20 mg:



= 100 mg

jedna pomarańczowa kapsułka 80 mg + jedna szara kaspułka 20 mg

Blister z dawką dobową 140 mg zawiera siedem kaspułek 80 mg i dwadzieścia jeden kapsułek 20 mg stanowiących łącznie 7 dawek dobowych. Każdy rząd kaspułek dawki dobowej zawiera jedną kapsułkę 80 mg i trzy kapsułki 20 mg:



= 140 mg

jedna pomarańczowa kapsułka 80 mg + trzy szare kapsułki 20 mg

Kapsułki twarde COMETRIQ są również dostępne w opakowaniach 28-dniowych:

84 kapsułki (4 blistry po 21 kapsułek x 20 mg) (dawka dobowa 60 mg)
56 kapsułek (4 blistry po: 7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (dawka dobowa 100 mg)
112 kapsułek (4 blistry po: 21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (dawka dobowa 140 mg)

Każde opakowanie 28-dniowe zawiera lek w ilości wystarczającej na 28 dni terapii.

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

Wytwórca

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 und 2

73614 Schorndorf
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Italia
Ipsen SpA

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.: +3615555930

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

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o.
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.