

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas, který je ekvivalentní s cabozantinibum 20 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdé tobolky jsou šedé s černým vytištěným nápisem „XL184 20mg“ na těle tobolky. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

COMETRIQ je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím medulárním karcinomem štítné žlázy.

U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (Rearranged during Transfection) nebo je negativní, se před individuálním rozhodnutím o léčbě musí zohlednit možnost nižšího přínosu (viz důležité informace v bodech 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem COMETRIQ by měl zahájit lékař, který má zkušenosti s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku COMETRIQ je 140 mg jednou denně užitá jako jedna 80mg oranžová tobolka a tři 20mg šedé tobolky. Léčba má trvat, dokud pacient nepřestane vykazovat klinický přínos z léčby nebo se nevyskytne nepřijatelná toxicita.

Je potřebné očekávat, že většina pacientů léčených přípravkem COMETRIQ bude z důvodu toxicity vyžadovat jednu nebo více úprav dávky (snížení a/nebo přerušení). Proto mají být pacienti během prvních osmi týdnů léčby pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžádat dočasné přerušení léčby přípravkem COMETRIQ a/nebo snížení jeho dávky. Pokud je snížení dávky nevyhnutelné, doporučuje se ji nejdříve snížit na 100 mg denně užitých ve formě jedné 80mg oranžové tobolky a jedné 20mg šedé tobolky, a potom na 60 mg denně, užitých ve formě tří 20mg šedých tobolek.

Přerušení dávkování se doporučuje při léčbě toxicity 3. nebo vyššího stupně podle CTCAE nebo nevladatelné toxicity 2. stupně.

Snížit dávku se doporučuje při takových příhodách, které by se v případě přetrvávání mohly stát závažnými nebo neúnosnými.

Kvůli možnému výskytu většiny příhod na začátku léčby je důležité, aby lékař během prvních osmi týdnů léčby pozorně sledoval stav pacienta s cílem stanovit, zda je potřebné dávku upravit. Příhody, které se obvykle projeví na začátku léčby, zahrnují hypokalcémii, hypokalémii, trombocytopenii, hypertenzi, syndrom palmoplantární erytrodysestézie (PPES) a gastrointestinální (GI) příhody (bolest břicha a ústní dutiny, zánět sliznic, zácpa, průjem, zvracení).

Výskyt některých závažných nežádoucích účinků (jako například gastrointestinální fistuly) může záviset na kumulativní dávce a mohou se vyskytnout v pozdější fázi léčby.

Pokud pacient vynechá dávku a do další zbývá méně než 12 hodin, vynechaná dávka se nemá užít.

#### Konkomitantní léčivé přípravky

Konkomitantní léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, mají být užívány s opatrností, a je potřeba se vyhnout chronickému používání konkomitantních léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5).

Je potřebné zvážit výběr alternativních konkomitantních léčivých přípravků, které nemají žádný nebo jen minimální potenciál indukovat či inhibovat CYP3A4.

#### Starší pacienti

Při použití kabozantinibu u starších pacientů ( $\geq 65$  let) se nedoporučuje žádná specifická úprava dávky. Avšak u pacientů ve věku 75 let a starších byla pozorována tendence vyššího výskytu závažných nežádoucích příhod (SAE).

#### Rasa

Zkušenosti s kabozantinibem u jiných než bělošských pacientů jsou malé.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se má kabozantinib používat s opatrností.

Kabozantinib se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože u této populace nebyly dosud stanoveny bezpečnost a účinnost.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučená dávka kabozantinibu 60 mg jednou denně. Je nutné sledování výskytu nežádoucích příhod a podle potřeby úprava dávky nebo přerušování užívání léku (viz bod 4.2). Kabozantinib se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, protože u této populace nebyly dosud stanoveny bezpečnost a účinnost.

#### Pacienti se srdečními poruchami

O pacientech se srdečními poruchami jsou jen omezené údaje. K dávkování není možné dát žádná specifická doporučení.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kabozantinibu u dětí ve věku  $< 18$  let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Tobolky se mají spolknout celé a neotevřené. Pacienti mají být poučeni, aby nic nejedli alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití přípravku COMETRIQ.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V pivotním klinickém hodnocení se u pacientů léčených kabozantinibem vyskytlo snížení dávky u 79 % a přerušeni podávání dávky u 72 % pacientů. U 41 % pacientů bylo potřebné dávku snížit dvakrát. Střední čas do prvního snížení dávky byl 43 dní a do prvního přerušeni dávky 33 dní. Proto mají být pacienti během prvních osmi týdnů léčby pečlivě sledováni (viz bod 4.2).

##### Perforace, fistuly a intraabdominální abscesy

Při používání kabozantinibu byly pozorovány závažné, v některých případech fatální perforace gastrointestinálního traktu a fistuly a intrabdominální abscesy. Před začátkem léčby kabozantinibem je potřeba pečlivě zhodnotit a následně pozorně sledovat zdravotní stav pacientů, kteří v nedávné době podstoupili radioterapii, mají zánětlivé onemocnění střev (např. Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu, peritonitidu nebo divertikulitidu), mají infiltrace tumoru do trachey, bronchů nebo jícnu, kteří mají komplikace z předcházejícího chirurgického zákroku v GIT (zejména pokud jsou spojeny s prodlouženým nebo neúplným hojením) nebo mají komplikace způsobené předcházející radiační terapií v oblasti hrudníku (včetně mediastina). Je potřebné sledovat, zda se u nich nevyskytnou příznaky perforací a fistul. Pokud se po začátku léčby vyskytne mukozitida, musí se dle potřeby vyloučit jiné než gastrointestinální fistuly. Kabozantinib se musí vysadit u pacientů s GI perforací nebo fistulí v gastrointestinálním traktu nebo mimo něj.

##### Tromboembolické příhody

Při používání kabozantinibu byly pozorovány příhody venózního tromboembolizmu a příhody arteriálního tromboembolizmu. Kabozantinib se má používat s opatrností u pacientů s rizikem těchto příhod nebo u pacientů, kteří mají takové příhody v anamnéze. Podávání kabozantinibu se má přerušit u pacientů, u kterých došlo k akutnímu infarktu myokardu nebo k jiné klinicky signifikantní arteriální tromboembolické komplikaci.

##### Hemoragie

Při používání kabozantinibu byla pozorována hemoragie. Před začátkem léčby kabozantinibem je potřeba pečlivě posoudit zdravotní stav pacientů s prokázaným postižením trachey a bronchů tumorem nebo s hemoptýzou v anamnéze. Kabozantinib se nesmí podávat pacientům se závažnou hemoragií nebo nedávnou hemoptýzou.

##### Komplikace s hojením ran

Při používání kabozantinibu byly pozorovány komplikace s hojením ran. Pokud je to možné, má se léčba kabozantinibem přerušit alespoň na 28 dní před plánovanou operací. Rozhodnutí o pokračování v léčbě kabozantinibem se má učinit na základě klinického posouzení adekvátnosti hojení rány. Kabozantinib se má přestat podávat pacientům s komplikacemi hojení rány, které si vyžadují lékařský zásah.

##### Hypertenze

Při používání kabozantinibu byla pozorována hypertenze. Všechny pacienty je potřeba sledovat, zda se u nich nevyskytne hypertenze, a podle potřeby ji léčit standardní antihypertenzní terapií. Pokud hypertenze přetrvává i přes použití antihypertenziv, má se snížit dávka kabozantinibu. Pokud je hypertenze závažná a přetrvává i přes nasazení antihypertenzní léčby a snížení dávky kabozantinibu, musí se kabozantinib vysadit. V případě hypertenzní krize se má kabozantinib vysadit.

##### Osteonekróza

Při použití kabozantinibu byly pozorovány případy osteonekrózy čelisti (ONJ). Před začátkem léčby kabozantinibem a pravidelně během léčby se má vyšetřovat ústní dutina. Pacienti mají být poučeni o postupech při vykonávání ústní hygieny. Pokud je to možné, při invazivních dentálních procedurách se má kabozantinib vysadit alespoň na 28 dní před plánovanou operací. U pacientů, kteří užívají léčiva spojená s ONJ jako například bisfosfonáty, je potřebná opatrnost. U pacientů s ONJ se má užívání kabozantinibu přerušit.

### Syndrom palmoplantární erythrodysestázie

Při používání kabozantinibu byl pozorován syndrom palmoplantární erythrodysestázie (PPES). V případě závažného PPES by se mělo zvážit přerušení léčby kabozantinibem. Léčba s nižší dávkou kabozantinibu by měla být znovu zahájena až po zlepšení PPES na stupeň 1.

### Proteinurie

Při používání kabozantinibu byla pozorována proteinurie. Během léčby kabozantinibem se mají pravidelně sledovat proteiny v moči. Pokud se u pacienta vyvine nefrotický syndrom, kabozantinib se musí přestat podávat.

### Syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie

Při používání kabozantinibu byl pozorován syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS) známý i jako syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pacientům s RPLS se má kabozantinib přestat podávat.

### Prodloužení QT intervalu

Kabozantinib se má používat s opatrností u pacientů s prodloužením QT intervalu v anamnéze, u pacientů užívajících antiarytmika nebo u pacientů s relevantním preexistujícím srdečním onemocněním, bradykardií nebo výkyvy hladin elektrolytů. Během používání kabozantinibu se má zvážit pravidelné sledování EKG a elektrolytů (sérového vápníku, draslíku a hořčíku). Konkomitantní léčbu silnými inhibitory CYP3A4, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace kabozantinibu, je nutné používat opatrně.

### Induktory a inhibitory CYP3A4

Kabozantinib je substrátem CYP3A4. Souběžné podávání kabozantinibu se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedlo ke zvýšení plazmatické expozice kabozantinibu. Vyžaduje se opatrnost při podávání kabozantinibu spolu se silnými inhibitory CYP3A4. Souběžné podávání kabozantinibu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo ke snížení plazmatické expozice kabozantinibu. Proto je nutné se vyhnout dlouhodobému podávání léčiv, které jsou silnými induktory CYP3A4 (viz body 4.2 a 4.5).

### Substráty P-glykoproteinu

Kabozantinib byl inhibitorem ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ale ne substrátem, P-glykoproteinových (P-gp) transportních aktivit v dvousměrném testovacím systému, který používal MDCK-MDR1 buňky. Kabozantinib proto může mít potenciál zvýšit plazmatické koncentrace souběžně podaných substrátů P-gp. Při užívání kabozantinibu musejí být pacienti upozorněni na užívání substrátů P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan).

### Inhibitory MRP2

Podávání inhibitorů MRP2 může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací kabozantinibu. Proto se má k souběžnému podávání inhibitorů MRP2 (napr. cyklosporin, efavirenz, emtricitabin) přistupovat s opatrností.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinek jiných léčivých přípravků na kabozantinib

#### *Inhibitory a induktory CYP3A4*

Podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu (400 mg denně po dobu 27 dní) zdravým dobrovolníkům snížilo hodnotu clearance kabozantinibu (o 29 %) a zvýšilo plazmatickou expozici kabozantinibu po jednorázové dávce (AUC) o 38 %. Proto se má k souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grapefruitový džus) s kabozantinibem přistupovat opatrně.

Podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg denně po dobu 31 dní) zdravým dobrovolníkům zvýšilo hodnotu clearance kabozantinibu (4,3krát) a snížilo plazmatickou expozici

kabozantinibu (AUC) o 77 %. Je potřeba se vyhnout chronickému souběžnému podávání induktorů CYP3A4 (např. fenytoinu, karbamazepinu, rifampicinu, fenobarbitalu nebo rostlinným přípravkům obsahujícím třezalku tečkovanou [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibem.

#### *Látky měnící žaludeční pH*

Souběžné podání inhibitoru protonové pumpy (PPI) esomeprazolu (40 mg denně po dobu 6 dní) spolu s jednou dávkou kabozantinibu 100 mg zdravým dobrovolníkům nevedlo ke klinicky signifikantním účinkům na plazmatickou expozici kabozantinibu (AUC). Při podávání látek měnících žaludeční pH (t.j. PPI, antagonistů H<sub>2</sub> receptorů a antacid) souběžně s kabozantinibem není indikována úprava dávky.

#### *Inhibitory MRP2*

Data *in vitro* prokázala, že kabozantinib je substrátem MRP2. Podávání inhibitorů MRP2 proto může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací kabozantinibu.

#### *Sekvestranty žlučových kyselin*

Sekvestranty žlučových kyselin, jako například cholestyramin a cholestagel, mohou interagovat s kabozantinibem a mohou ovlivnit absorpci (nebo reabsorpci), což může vést ke snížené expozici (viz bod 5.2). Klinický význam těchto potenciálních interakcí není znám.

#### Účinek kabozantinibu na jiné léčivé přípravky

Účinek kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčních steroidů se nezjišťoval. Protože není možné garantovat nezměněný antikoncepční účinek, doporučuje se používat další antikoncepční metodu, jako například bariérovou.

Vzhledem k vysoké vazbě kabozantinibu na plazmatické bílkoviny (viz bod 5.2) může být možná interakce s warfarinem jeho vytěsněním z vazby. V případě používání takové kombinace mají být monitorovány hodnoty INR.

#### *Substráty P-glykoproteinu*

Kabozantinib byl inhibitorem (IC<sub>50</sub> = 7,0 μM), ale ne substrátem, P-gp transportních aktivit v dvousměrném testovacím systému, který používal buňky MDCK-MDR1. Proto může mít kabozantinib potenciál zvýšit plazmatické koncentrace souběžně podaných substrátů P-gp. Při užívání kabozantinibu musí být pacienti upozorněni na užívání substrátů P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musejí být poučeny, aby předcházely těhotenství, dokud užívají kabozantinib. Partnerky pacientů užívajících kabozantinib se musejí také vyhnout těhotenství. Účinné metody antikoncepce musejí používat pacienti i pacientky a jejich partnerky/partneři během léčby a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Protože není možné považovat perorální antikoncepci za „účinnou metodu antikoncepce“, je nutné ji používat současně s další metodou, jako například bariérovou (viz bod 4.5).

#### Těhotenství

Studie s těhotnými ženami užívajícími kabozantinib nebyly provedeny. Studie na zvířatech ukázaly embryofetální a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Kabozantinib se nesmí používat během těhotenství kromě případů, kdy klinický stav ženy vyžaduje léčbu kabozantinibem.

#### Kojení

Není známo, zda se kabozantinib a/nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Kvůli možnému poškození dítěte musí matka kojení přerušit během léčby kabozantinibem a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby.

## Fertilita

Nejsou údaje o fertilitě u člověka. Při neklinických bezpečnostních hodnoceních se zjistilo, že fertilita mužů i žen může být zhoršená léčbou kabozantinibem (viz bod 5.3). Muži i ženy musejí být poučeni, aby vyhledali odborníka a před léčbou zvážili zachování fertility.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Kabozantinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. S kabozantinibem se však poji nežádoucí účinky jako únava a slabost. Proto se doporučuje opatrnost při řízení a obsluze strojů.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky spojenými s kabozantinibem jsou pneumonie, zánět sliznic, hypokalcémie, dysfagie, dehydratace, plicní embolie a hypertenze. Nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů (postihující alespoň 20 % pacientů) zahrnují průjem, PPES, úbytek tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu, nauzeu, únavu, dysgeuzii, změny barvy vlasů, hypertenzi, stomatitidu, zácpu, zvracení, zánět sliznic, astenii a dysfonii.

Nejčastějšími laboratorními abnormalitami byla zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT), zvýšená alkalická fosfatáza (ALP), lymfopenie, hypokalcémie, neutropenie, trombocytopenie, hypofosfatémie, hyperbilirubinémie, hypomagnezémie a hypokalémie.

### Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v Tabulce 1 podle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence jsou založeny na všech stupních a jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při užívání kabozantinibu**

| <b>Třída orgánových systémů podle MedDRA</b> | <b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>   | <b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>   | <b>Méně časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Není známo</b> |
|--|---|--|---|-------------------|
| Infekce a infestace                          |   | abscesy (včetně viscerálních, kožních, zubních), pneumonie, folikulitida, mykotické infekce (včetně kožní, orální a genitální) | aspergilom  |                   |
| Endokrinní poruchy                           |   | hypotyreóza  |   |                   |
| Poruchy metabolismu a výživy                 | snížená chuť k jídlu, hypokalcémie, hypofosfatémie, hyperbilirubinémie, hypokalémie, hypomagnezémie | dehydratace, hypalbuminémie  |   |                   |
| Psychiatrické poruchy                        |   | úzkost, deprese, stavy zmatenosti  | abnormální sny, delirium  |                   |

| <b>Třída orgánových systémů podle MedDRA</b> | <b>Velmi časté (≥1/10)</b>   | <b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>  | <b>Méně časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>  | <b>Není známo</b> |
|--|--|--|--|-------------------|
| Poruchy nervového systému                    | dysgeuzie, bolest hlavy, závratě   | cévní mozková příhoda, periferní neuropatie, parestezie, ageuzie, třes   | ataxie, poruchy pozornosti, hepatální encefalopatie, ztráta vědomí, poruchy řeči, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie |                   |
| Poruchy oka                                  |  | rozmazané vidění   | katarakta, konjunktivitida   |                   |
| Poruchy ucha a labyrintu                     |  | bolest ucha, tinitus   | hypakuzie  |                   |
| Srdeční poruchy                              |  | atriální fibrilace   | angina pectoris, supraventrikulární tachykardie  | infarkt myokardu  |
| Cévní poruchy                                | hypertenze   | hypotenze, žilní trombóza, bledost, chladné končetiny  | arteriální trombóza  |                   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy   | dysfonie, orofaryngeální bolest  | píštěl mimo gastrointestinálního traktu (včetně tracheální, pneumomediastinální, tracheo- ezofageální), plicní embolie, krvácení do dýchacích cest (včetně pulmonárních, bronchiálních, tracheálních), plicní aspirace | atelektáze, faryngeální edém, pneumonitida   |                   |
| Gastrointestinální poruchy                   | průjem, nauzea, stomatitida, zácpa, zvracení, bolest břicha, dyspepsie, dysfagie, glosodynie | gastrointestinální perforace, gastrointestinální krvácení, pankreatitida, hemeroidy, anální fisura, zánět konečníku, cheilitida  | gastrointestinální píštěl, ezofagitida   |                   |
| Poruchy jater a žlučových cest               |  | cholelitiáza   |  |                   |



| <b>Třída orgánových systémů podle MedDRA</b>        | <b>Velmi časté (≥1/10)</b>  | <b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>   | <b>Méně časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>  | <b>Není známo</b> |
|---|---|---|--|-------------------|
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | palmoplantární erytrodysestézie, změny barvy vlasů, vyrážka, suchá pokožka, alopecie, erytém  | hyperkeratóza, akné, puchýř, abnormální růst vlasů, exfoliace kůže, snížení pigmentace kůže | kožní vřed, telangiektázie   |                   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | artralgie, svalové křeče  | muskuloskeletální bolest hrudníku, osteonekróza čelisti                                     | rabdomyolýza   |                   |
| Poruchy ledvin a močových cest                      |   | proteinurie, dysurie, hematurie   | akutní selhání funkce ledvin   |                   |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                |   |   | amenorea, vaginální krvácení   |                   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | únava, zánět sliznic, astenie   | zhoršené hojení ran, zimnice, otok tváře  | cysta, bolest v tváři, lokalizovaný otok   |                   |
| Vyšetření   | snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina ALT, AST a ALP v séru, zvýšená hladina LDH v krvi, zvýšená hladina TSH v krvi, lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie | zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi   | zkrácení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšený počet eozinofilů, zvýšený počet krevních destiček |                   |

#### Popis vybraných nežádoucích reakcí

Zvýšená hodnota tyreotropního hormonu (TSH) po první dávce byla pozorována u 57 % pacientů na kabozantinibu versus 19 % pacientů na placebo (bez ohledu na výchozí hodnoty). Devadesát dva procent pacientů v ramenu s kabozantinibem předtím podstoupilo tyreoidektomii a 89 % užívalo hormony štítné žlázy před první dávkou.

Dvacátý devátý den (nikoli první den) po zahájení léčby kabozantinibem (dávkou 140 mg jednou denně) bylo v kontrolované klinické studii s pacienty s nádorovým onemocněním pozorováno zvýšení o 10-15 ms v porovnání s výchozím stavem v korigovaném QT intervalu podle Fridericia (QTcF). Tento účinek nebyl spojen se změnou morfologie tvaru srdeční křivky nebo s novým rytmem. Žádný subjekt léčený kabozantinibem neměl QTcF > 500 ms.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Neexistuje specifická léčba předávkování kabozantinibem a nebyly stanoveny možné příznaky předávkování.

V případě podezření na předávkování se musí kabozantinib vysadit a začít s podpůrnou léčbou. Metabolické klinické laboratorní parametry je třeba monitorovat alespoň v týdenních intervalech, nebo na základě klinických požadavků, aby bylo možné hodnotit jejich případný vývoj. Nežádoucí účinky spojené s předávkováním se mají léčit symptomaticky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkinázy, ATC kód: L01XE26

#### Mechanismus účinku

Kabozantinib je malá molekula, která inhibuje víc receptorových tyrozinkináz (RTKs) zapojených do růstu tumoru a angiogeneze, patologického remodelování kostí a metastatické progresse nádorového onemocnění. U kabozantinibu se hodnotila jeho inhibiční aktivita proti různým kinázám a byl identifikovaný jako inhibitor MET (receptorový protein růstového faktoru hepatocytů) a VEGF (růstový faktor vaskulárního endotelu) receptorů. Kabozantinib navíc inhibuje jiné tyrozinkinázy včetně RET, receptoru GAS6 (AXL), receptoru pro faktor kmenových buněk (KIT) a FLT3 (Fms-like tyrosine kinase-3).

#### Farmakodynamické účinky

Kabozantinib vykazuje na dávce závislou inhibici růstu tumoru, regresi tumoru a/nebo inhibuje metastázy v širokém spektru předklinických modelů tumorů.

Účinnost kabozantinibu byla pozorována u pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy bez mutací (divokého typu) nebo s mutací RET.

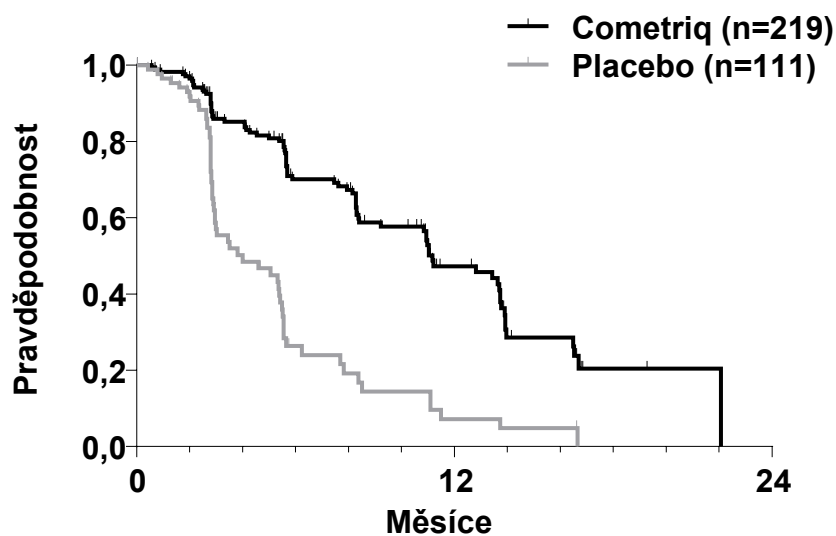
#### Klinické údaje o medulárním karcinomu štítné žlázy

Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená studie porovnávající kabozantinib (N = 219) s placebem (N = 111) byla provedena s pacienty s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím MTC (medulárním karcinomem štítné žlázy) a zdokumentovanou radiograficky prokázanou progresí choroby během 14 měsíců před zařazením do studie. Primárním cílem bylo porovnat přežívání bez progresse (PFS) u pacientů užívajících kabozantinib v porovnání s pacienty užívajícími placebo. Sekundárními cíli bylo porovnání výskytu celkové odpovědi (ORR) a celkového přežití (OS). Centralizované, zaslepené, nezávislé hodnocení údajů ze zobrazovacích postupů bylo použito při hodnocení PFS a ORR. Pacienti byli léčeni, dokud nedošlo k progresi choroby nebo k nepřijatelné toxicitě.

Výsledky PFS analýzy, které vycházejí z hodnocení RECIST, vykazaly statisticky signifikantní rozdíl v době PFS s kabozantinibem v porovnání s placebem: medián této doby byl 11,2 měsíce u pacientů v rameni s kabozantinibem v porovnání se 4,0 měsíci u pacientů v rameni s placebem (stratifikovaný poměr rizik [HR] = 0,28; 95% IS: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Obrázek 1). Výsledky PFS byly konzistentní napříč všemi hodnocenými podskupinami podle výchozího stavu a demografických kritérií včetně podskupiny s předcházející terapií inhibitory tyrozinkinázy (která mohla zahrnovat léčiva působící na dráhy související s anti-angiogenezí), podskupin podle stavu RET mutací (včetně subjektů se zdokumentovanou absencí RET mutací), podskupin podle předcházející protinádorové léčby nebo radioterapie nebo existence kostních metastáz.

ORR byl 27,9 % a 0 % u pacientů v rameni s kabozantinibem a rameni s placebem ( $p < 0,0001$ ; Tabulka 2). Medián trvání objektivních odpovědí byl 14,6 měsíce (95% IS: 11,1; 17,5) u pacientů v rameni s kabozantinibem.

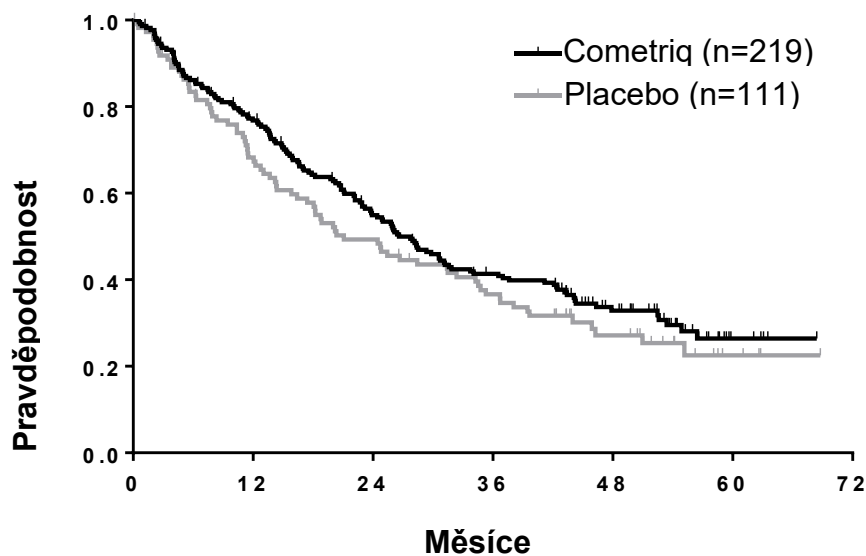
Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce



| Počet pacientů s rizikem |     |     |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Měsíc                    | 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  |

Závěrečná analýza OS vykonaná potom, co nastalo 218 příhod (úmrtí), ukázala tendenci k zvýšení v mediánu přežití o 5,5 měsíce v rameni s kabozantinibem: medián (měsíce) 26,6 kabozantinib versus 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% IS: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Obrázek 2: Kaplan-Mayerova křivka celkového přežití



**Tabulka 2: Shrnutí klíčových zjištění účinnosti**

|  | <b>Kabozantinib</b>                 | <b>Placebo</b>             |
|--|-------------------------------------|----------------------------|
| <b>Medián přežití bez progresse</b>                    | 11,2 měsíce                         | 4,0 měsíce                 |
|  | HR: 0,28 (0,19, 0,40)<br>p < 0,0001 |                            |
| <b>Medián celkového přežití</b>                        | 26,6 měsíce                         | 21,1 měsíce                |
|  | HR: 0,85 (0,64, 1,12)<br>p = 0,2409 |                            |
| <b>Výskyt celkové odpovědi<sup>a</sup> (95% IS)</b>    | 27,9 %<br>(21,9 %, 34,5 %)          | 0 %                        |
|  | p < 0,0001                          |                            |
| <b>Trvání odpovědi; Medián (95% IS)</b>                | 14,6 měsíce<br>(11,1, 17,5)         | N/A                        |
| <b>Výskyt kontroly onemocnění<sup>b</sup> (95% IS)</b> | 55,3 %<br>(48,3 %, 62,2 %)          | 13,5 %<br>(7,6 %, 21,6 %)  |
| <b>Kalcitoninová odpověď<sup>a</sup></b>               | 47 %<br>(49/104) <sup>c</sup>       | 3 %<br>(1/40) <sup>c</sup> |
| <b>CEA odpověď<sup>a</sup></b>                         | 33 %<br>(47/143) <sup>c</sup>       | 2 %<br>(1/55) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Odpověď = CR + PR

<sup>b</sup> Výskyt kontroly onemocnění = SD + ORR

<sup>c</sup> Zahrnuje pacienty, u kterých byla odpověď hodnotitelná

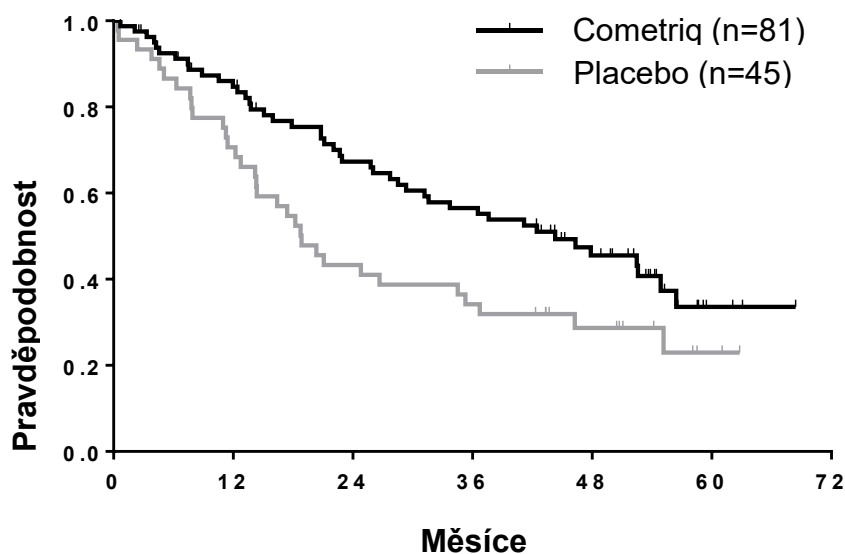
#### Stav mutací RET

Z 215 subjektů s dostatečnými údaji na určení stavu mutace bylo 78,6 % (n = 169) klasifikováno jako pozitivní na mutaci *RET* (z kterých bylo 126 pozitivních na mutaci M918T) a 21,4 % (n = 46) bylo klasifikováno jako negativní na mutaci *RET*. U dalších 115 subjektů nebylo možno určit stav mutací *RET* nebo byl tento stav nejasný. Všechny tři podskupiny vykazovaly zvýšení PFS v rameni s kabozantinibem v porovnání s ramenem s placebem (HR byl v podskupině s pozitivní *RET* mutací 0,23, v podskupině s negativní *RET* mutací 0,53 a v podskupině s neznámým stavem *RET* mutací 0,30). Výskyt objektivní odpovědi měřený v těchto podskupinách byl obvykle konzistentní s PFS výsledky, přičemž výskyt reakce nádoru byl 32 % v podskupině s pozitivní mutací *RET*, 22 % v podskupině s negativní *RET* mutací a 25 % v podskupině s neznámým stavem této mutace.

Další genetické analýzy ukázaly, že malý podíl pacientů nese somatické mutace tumoru v *HRAS*, *KRAS* nebo *NRAS*. Tito pacienti (n = 16) vykazovali signifikantní prodloužení PFS (HR 0,15) a výskyt objektivní odpovědi 31 %. Pacienti s negativními *RET* mutacemi bez důkazu mutace RAS (n = 33) ukázali při užívání kabozantinibu snížený přínos v PFS (HR 0,87) a nižší výskyt odpovědi, 18 %, v porovnání s podskupinami s jinými mutacemi.

Signifikantní zlepšení v OS bylo pozorováno v podskupině pacientů s pozitivním stavem mutace *RET* M918T (n=81/219 rameno s kabozantinibem): 44,3 měsíců v rameni s kabozantinibem versus 18,9 měsíců v rameni s placebem (HR = 0,60, p = 0,0255). Nebylo zjištěno žádné zlepšení v OS v podskupinách s negativním a neznámým stavem mutace *RET* M918T.

Obrázek 3: Kaplan-Meierova analýza OS mezi subjekty s mutací *RET* M918T



#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kabozantinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu maligních solidních tumorů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po perorálním podání kabozantinibu se jeho maximální koncentrace v plazmě dosáhne 2 až 5 hodin po podání dávky. Profily plazmatické koncentrace v čase ukázaly druhou maximální absorpci přibližně 24 hodin po podání, což naznačuje možnost, že kabozantinib podstupuje enterohepatální recirkulaci.

Podávání opakované denní dávky kabozantinibu 140 mg po dobu 19 dní vedlo k přibližně 4- až 5násobné průměrné akumulaci kabozantinibu (založené na hodnotách AUC) v porovnání s podáním jednorázové dávky; rovnovážný stav byl dosažen přibližně 15. den.

Jídlo bohaté na tuky mírně zvýšilo hodnoty  $C_{max}$  a AUC (41 % a 57 %) v porovnání se stavem na lačno u zdravých dobrovolníků, kterým byl kabozantinib podán v jednorázové perorální dávce 140 mg. Informace o přesném účinku jídla požitého hodinu po podání kabozantinibu nejsou k dispozici.

#### Distribuce

Kabozantinib je *in vitro* v lidské plazmě vysoce vázaný na proteiny ( $\geq 99,7\%$ ). Na základě farmakokinetického (FK) populačního modelu byl stanoven distribuční objem (V/F) přibližně 349 l (SE:  $\pm 2,73\%$ ). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla změněna vazba na proteiny.

### Biotransformace

Kabozantinib byl metabolizován *in vivo*. V plazmě byly přítomny čtyři metabolity s expozicí (AUC) vyšší než 10 % AUC mateřské látky: XL184-N-oxid, rozkladný produkt XL184-amid, hydroxosíran XL184 a rozkladný produkt 6-desmethyl-amid síran. Oba nekonjugované metabolity (XL184-N-oxid a rozkladný produkt XL184-amid), které mají < 1 % schopnosti inhibice cílové kinázy v porovnání s mateřským kabozantinibem, představují < 10 % celkové plazmatické expozice spojené s léčivem.

Kabozantinib je *in vitro* substrátem CYP3A4 metabolismu jako neutralizační protilátka CYP3A4 inhibující tvorbu metabolitu XL184 N-oxidu o > 80 % při inkubaci katalyzované NADPH v lidských jaterních mikrozomech; naproti tomu neutralizační protilátky CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1 nemají žádný účinek na tvorbu metabolitů kabozantinibu.

Neutralizační protilátky CYP2C9 vykazovaly minimální účinek na tvorbu metabolitů kabozantinibu (tj. < 20% snížení).

### Eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas kabozantinibu ve studiích s jednorázovým podáním zdravým dobrovolníkům byl přibližně 120 hodin. Průměrná hodnota clearance (CL/F) v rovnovážném stavu u pacientů s nádorovým onemocněním byla v populační FK analýze odhadnuta na 4,4 l/hod. Během 48denního období sběru po jednorázové dávce <sup>14</sup>C-kabozantinibu zdravým dobrovolníkům bylo zachyceno přibližně 81 % celkové podané radioaktivity, přičemž 54 % v stolici a 27 % v moči.

### Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

#### Porucha funkce ledvin

Výsledky studie s pacienty s poruchou funkce ledvin ukazují, že poměry geometrického průměru kabozantinibu v plazmě metodou nejmenších čtverců,  $C_{max}$  a  $AUC_{0-inf}$  byly o 19 % a 30 % vyšší u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (90% IS pro  $C_{max}$  od 91,60 % do 155,51 %;  $AUC_{0-inf}$  98,79 % do 171,26 %) a o 2 % a 6-7 % vyšší pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (90% IS pro  $C_{max}$  78,64 % do 133,52 %;  $AUC_{0-inf}$  79,61 % až 140,11 %) než u pacientů s normální funkcí ledvin. Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin nebyli předmětem zkoumání.

#### Porucha funkce jater

Výsledky studie s pacienty s poruchou funkce jater ukazují, že expozice ( $AUC_{0-inf}$ ) se zvyšuje o 81 % u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a o 63 % u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (90% IS pro  $AUC_{0-inf}$ : 121,44 % až 270,34 % pro mírné a 107,37 % až 246,67 % pro středně závažné poruchy). Pacienti se závažnou poruchou funkce jater nebyli předmětem zkoumání.

### Rasa

Nejsou k dispozici žádné údaje na určení rozdílů ve FK podmíněné rasou.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Ve studiích toxicity po opakované dávce u potkanů a psů v délce trvání až 6 měsíců byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt, kostní dřev, lymfoidní tkáň, ledviny, tkáň nadledvin a reprodukčního systému. Hodnota, po které nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky (NOAEL), byla při těchto zjištěních nižší než hladiny klinické expozice u člověka při zamýšlené terapeutické dávce.

Ve standardní sadě genotoxických testů nevykazoval kabozantinib žádný mutagenní nebo klastogenní potenciál. Kancerogenní potenciál kabozantinibu byl hodnocen u dvou druhů: u transgenních myši rasH2 a u potkanů Sprague-Dawley. Ve dvouleté studii kancerogenity u myši představovaly neoplastické nálezy vztahující se ke kabozantinibu zvýšený výskyt benigního feochromocytomu, samotného nebo v kombinaci s maligním feochromocytomem/komplexním maligním

feochromocytomem dřeně nadledvin u obou pohlaví při expozicích výrazně nižších, než je zamýšlená expozice u člověka. Klinický význam pozorovaných neoplastických lézí u potkanů je nejistý, ale pravděpodobně je nízký. Kabozantinib nebyl kancerogenní na myším rasH2 modelu při mírně vyšší expozici, než je zamýšlená terapeutická expozice u člověka.

Studie fertility u potkanů ukázaly sníženou samčí i samičí plodnost. Navíc po expozicích nižších než hladiny klinické expozice u člověka při určené terapeutické dávce byla u samců psů pozorována hypospermatogeneze.

Studie embryofetálního vývoje byly provedeny u potkanů a králíků. U potkanů kabozantinib způsoboval postimplantační ztráty, fetální edém, rozštěp patra/rtů, dermální aplazii a deformovaný nebo rudimentární chvost. U králíků kabozantinib způsoboval změny fetálních měkkých tkání (zmenšená velikost sleziny, malé nebo chybějící střední laloky plic) a zvýšenou fetální incidenci celkových malformací. NOAEL při embryo-fetální toxicitě a teratogenních zjištěních byly nižší než hladiny klinické expozice u člověka při zamýšlené terapeutické dávce.

Mláďata potkanů (porovnatelné s pediatrickou populací >2 roky), kterým byl podán kabozantinib, vykazovala zvýšené hodnoty leukocytů, sníženou hematopoézu, pubescentní/nevzrálý samičí reprodukční systém (bez opožděného vaginálního otevírání), abnormality zubů, snížený obsah minerálů v kostech a sníženou kostní denzitu, pigmentaci jater a hyperplazii žlučovodu. Nálezy na děloze/vaječnicích a snížení hematopoézy se zdály být přechodné, zatímco účinky na kostní parametry a pigmentaci jater byly trvalé. Hodnocení mláďat potkanů (porovnatelné s pediatrickou populací <2 roky) nebylo provedeno.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

mikrokrytalická celulóza  
sodná sůl kroskarmelózy  
sodná sůl karboxymethylškrobu  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
kyselina stearová

#### Obal tobolky

želatina  
černý oxid železitý (E 172)  
oxid titaničitý (E 171)

#### Inkoust na potisk

šelak  
černý oxid železitý (E 172)  
propylenglykol

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PE/PCTFE-Al blistry s fólií na zadní straně, zatavené do sekundárního kartového obalu uzavřeného teplem.

Blistrové karty obsahují:

21 x 20 mg tobolek (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 7 dní)

Balení na 28 dní obsahuje:

84 tobolek (4 blisterové karty 21 x 20 mg) (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 28 dní)

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/13/890/001 | 21 x 20 mg tobolek (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 7 dní)                          |
| EU/1/13/890/004 | 84 tobolek (4 blisterové karty 21 x 20 mg) (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 28 dní) |

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. března 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas, který je ekvivalentní s cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdé tobolky jsou šedé s černým vytištěným nápisem „XL184 20mg“ na těle tobolky. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek.

Tvrdé tobolky jsou oranžové s černým vytištěným nápisem „XL184 80mg“ na těle tobolky. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

COMETRIQ je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím medulárním karcinomem štítné žlázy.

U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (Rearranged during Transfection) nebo je negativní, se před individuálním rozhodnutím o léčbě musí zohlednit možnost nižšího přínosu (viz důležité informace v bodech 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem COMETRIQ by měl zahájit lékař, který má zkušenosti s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku COMETRIQ je 140 mg jednou denně užitá jako jedna 80mg oranžová tobolka a tři 20mg šedé tobolky. Léčba má trvat, dokud pacient nepřestane vykazovat klinický přínos z léčby nebo se nevyskytne nepřijatelná toxicita.

Je potřebné očekávat, že většina pacientů léčených přípravkem COMETRIQ bude z důvodu toxicity vyžadovat jednu nebo více úprav dávky (snížení a/nebo přerušeni). Proto mají být pacienti během prvních osmi týdnů léčby pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžádat dočasné přerušeni léčby přípravkem COMETRIQ a/nebo snížení jeho dávky. Pokud je snížení dávky nevyhnutelné, doporučuje se

ji nejdříve snížit na 100 mg denně užitých ve formě jedné 80mg oranžové tobolky a jedné 20mg šedé tobolky, a potom na 60 mg denně, užitých ve formě tří 20mg šedých tobolek.

Přerušování dávkování se doporučuje při léčbě toxicity 3. nebo vyššího stupně podle CTCAE nebo nevladatelné toxicity 2. stupně.

Snížit dávku se doporučuje při takových příhodách, které by se v případě přetrvávání mohly stát závažnými nebo neúnosnými.

Kvůli možnému výskytu většiny příhod na začátku léčby je důležité, aby lékař během prvních osmi týdnů léčby pozorně sledoval stav pacienta s cílem stanovit, zda je potřebné dávku upravit. Příhody, které se obvykle projeví na začátku léčby, zahrnují hypokalcémii, hypokalémii, trombocytopenii, hypertenzi, syndrom palmoplantární erytrodysestázie (PPES) a gastrointestinální (GI) příhody (bolest břicha a ústní dutiny, zánět sliznic, zácpa, průjem, zvracení).

Výskyt některých závažných nežádoucích účinků (jako například gastrointestinální fistuly) může záviset na kumulativní dávce a mohou se vyskytnout v pozdější fázi léčby.

Pokud pacient vynechá dávku a do další zbývá méně než 12 hodin, vynechaná dávka se nemá užít.

#### Konkomitantní léčivé přípravky

Konkomitantní léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, mají být užívány s opatrností, a je potřeba se vyhnout chronickému používání konkomitantních léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5).

Je potřebné zvážit výběr alternativních konkomitantních léčivých přípravků, které nemají žádný nebo jen minimální potenciál indukovat či inhibovat CYP3A4.

#### Starší pacienti

Při použití kabozantinibu u starších pacientů ( $\geq 65$  let) se nedoporučuje žádná specifická úprava dávky. Avšak u pacientů ve věku 75 let a starších byla pozorována tendence vyššího výskytu závažných nežádoucích příhod (SAE).

#### Rasa

Zkušenosti s kabozantinibem u jiných než bělošských pacientů jsou malé.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se má kabozantinib používat s opatrností.

Kabozantinib se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože u této populace nebyly dosud stanoveny bezpečnost a účinnost.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučená dávka kabozantinibu 60 mg jednou denně. Je nutné sledování výskytu nežádoucích příhod a podle potřeby úprava dávky nebo přerušování užívání léku (viz bod 4.2). Kabozantinib se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, protože u této populace nebyly dosud stanoveny bezpečnost a účinnost.

#### Pacienti se srdečními poruchami

O pacientech se srdečními poruchami jsou jen omezené údaje. K dávkování není možné dát žádná specifická doporučení.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kabozantinibu u dětí ve věku  $< 18$  let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Tobolky se mají spolknout celé a neotevřené. Pacienti mají být poučeni, aby nic nejedli alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití přípravku COMETRIQ.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V pivotním klinickém hodnocení se u pacientů léčených kabozantinibem vyskytlo snížení dávky u 79 % a přerušení podávání dávky u 72 % pacientů. U 41 % pacientů bylo potřebné dávku snížit dvakrát. Střední čas do prvního snížení dávky byl 43 dní a do prvního přerušení dávky 33 dní. Proto mají být pacienti během prvních osmi týdnů léčby pečlivě sledováni (viz bod 4.2).

#### Perforace, fistuly a intraabdominální abscesy

Při používání kabozantinibu byly pozorovány závažné, v některých případech fatální perforace gastrointestinálního traktu a fistuly a intrabdominální abscesy. Před začátkem léčby kabozantinibem je potřeba pečlivě zhodnotit a následně pozorně sledovat zdravotní stav pacientů, kteří v nedávné době podstoupili radioterapii, mají zánětlivé onemocnění střev (např. Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu, peritonitidu nebo divertikulitidu), mají infiltrace tumoru do trachey, bronchů nebo jícnu, kteří mají komplikace z předcházejícího chirurgického zákroku v GIT (zejména pokud jsou spojeny s prodlouženým nebo neúplným hojením) nebo mají komplikace způsobené předcházející radiační terapií v oblasti hrudníku (včetně mediastina). Je potřebné sledovat, zda se u nich nevyskytnou příznaky perforací a fistul. Pokud se po začátku léčby vyskytne mukozitida, musí se dle potřeby vyloučit jiné než gastrointestinální fistuly. Kabozantinib se musí vysadit u pacientů s GI perforací nebo fistulí v gastrointestinálním traktu nebo mimo něj.

#### Tromboembolické příhody

Při používání kabozantinibu byly pozorovány příhody venózního tromboembolizmu a příhody arteriálního tromboembolizmu. Kabozantinib se má používat s opatrností u pacientů s rizikem těchto příhod nebo u pacientů, kteří mají takové příhody v anamnéze. Podávání kabozantinibu se má přerušit u pacientů, u kterých došlo k akutnímu infarktu myokardu nebo k jiné klinicky významné arteriální tromboembolické komplikaci.

#### Hemoragie

Při používání kabozantinibu byla pozorována hemoragie. Před začátkem léčby kabozantinibem je potřeba pečlivě posoudit zdravotní stav pacientů s prokázaným poškozením trachey a bronchů tumorem nebo s hemoptýzou v anamnéze. Kabozantinib se nesmí podávat pacientům se závažnou hemoragií nebo nedávnou hemoptýzou.

#### Komplikace s hojením ran

Při používání kabozantinibu byly pozorovány komplikace s hojením ran. Pokud je to možné, má se léčba kabozantinibem přerušit alespoň na 28 dní před plánovanou operací. Rozhodnutí o pokračování v léčbě kabozantinibem se má učinit na základě klinického posouzení adekvátnosti hojení rány. Kabozantinib se má přestat podávat pacientům s komplikacemi hojení rány, které si vyžadují lékařský zásah.

#### Hypertenze

Při používání kabozantinibu byla pozorována hypertenze. Všechny pacienty je potřeba sledovat, zda se u nich nevyskytne hypertenze, a podle potřeby ji léčit standardní antihypertenzní terapií. Pokud hypertenze přetrvává i přes použití antihypertenziv, má se snížit dávka kabozantinibu. Pokud je hypertenze závažná a přetrvává i přes nasazení antihypertenzní léčby a snížení dávky kabozantinibu, musí se kabozantinib vysadit. V případě hypertenzní krize se má kabozantinib vysadit.

### Osteonekróza

Při použití kabozantinibu byly pozorovány případy osteonekrózy čelisti (ONJ). Před začátkem léčby kabozantinibem a pravidelně během léčby se má vyšetřovat ústní dutina. Pacienti mají být poučeni o postupech při vykonávání ústní hygieny. Pokud je to možné, při invazivních dentálních procedurách se má kabozantinib vysadit alespoň na 28 dní před plánovanou operací. U pacientů, kteří užívají léčiva spojená s ONJ jako například bisfosfonáty, je potřebná opatrnost. U pacientů s ONJ se má užívání kabozantinibu přerušit.

### Syndrom palmoplantární erytrodysestézie

Při používání kabozantinibu byl pozorován syndrom palmoplantární erytrodysestézie (PPES). V případě závažného PPES by se mělo zvážit přerušování léčby kabozantinibem. Léčba s nižší dávkou kabozantinibu by měla být znovu zahájena až po zlepšení PPES na stupeň 1.

### Proteinurie

Při používání kabozantinibu byla pozorována proteinurie. Během léčby kabozantinibem se mají pravidelně sledovat proteiny v moči. Pokud se u pacienta vyvine nefrotický syndrom, kabozantinib se musí přestat podávat.

### Syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie

Při používání kabozantinibu byl pozorován syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS) známý i jako syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pacientům s RPLS se má kabozantinib přestat podávat.

### Prodloužení QT intervalu

Kabozantinib se má používat s opatrností u pacientů s prodloužením QT intervalu v anamnéze, u pacientů užívajících antiarytmika nebo u pacientů s relevantním preexistujícím srdečním onemocněním, bradykardií nebo výkyvy hladin elektrolytů. Během používání kabozantinibu se má zvážit pravidelné sledování EKG a elektrolytů (sérového vápníku, draslíku a hořčíku). Konkomitantní léčbu silnými inhibitory CYP3A4, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace kabozantinibu, je nutné používat opatrně.

### Induktory a inhibitory CYP3A4

Kabozantinib je substrátem CYP3A4. Souběžné podávání kabozantinibu se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedlo ke zvýšení plazmatické expozice kabozantinibu. Vyžaduje se opatrnost při podávání kabozantinibu spolu se silnými inhibitory CYP3A4. Souběžné podávání kabozantinibu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo ke snížení plazmatické expozice kabozantinibu. Proto je nutné se vyhnout dlouhodobému podávání léčiv, které jsou silnými induktory CYP3A4 (viz body 4.2 a 4.5).

### Substráty P-glykoproteinu

Kabozantinib byl inhibitorem ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ale ne substrátem, P-glykoproteinových (P-gp) transportních aktivit v dvousměrném testovacím systému, který používal MDCK-MDR1 buňky. Kabozantinib proto může mít potenciál zvýšit plazmatické koncentrace souběžně podaných substrátů P-gp. Při užívání kabozantinibu musejí být pacienti upozorněni na užívání substrátů P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan).

### Inhibitory MRP2

Podávání inhibitorů MRP2 může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací kabozantinibu. Proto se má k souběžnému podávání inhibitorů MRP2 (např. cyklosporin, efavirenz, emtricitabin) přistupovat s opatrností.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Účinek jiných léčivých přípravků na kabozantinib

#### *Inhibitory a induktory CYP3A4*

Podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu (400 mg denně po dobu 27 dní) zdravým dobrovolníkům snížilo hodnotu clearance kabozantinibu (o 29 %) a zvýšilo plazmatickou expozici kabozantinibu po jednorázové dávce (AUC) o 38 %. Proto se má k souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grapefruitový džus) s kabozantinibem přistupovat opatrně.

Podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg denně po dobu 31 dní) zdravým dobrovolníkům zvýšilo hodnotu clearance kabozantinibu (4,3krát) a snížilo plazmatickou expozici kabozantinibu (AUC) o 77 %. Je potřeba se vyhnout chronickému souběžnému podávání induktorů CYP3A4 (např. fenytoinu, karbamazepinu, rifampicinu, fenobarbitalu nebo rostlinným přípravkům obsahujícím třezalku tečkovanou [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibem.

#### *Látky měnící žaludeční pH*

Souběžné podání inhibitoru protonové pumpy (PPI) esomeprazolu (40 mg denně po dobu 6 dní) spolu s jednou dávkou kabozantinibu 100 mg zdravým dobrovolníkům nevedlo ke klinicky signifikantním účinkům na plazmatickou expozici kabozantinibu (AUC). Při podávání látek měnících žaludeční pH (t.j. PPI, antagonistů H<sub>2</sub> receptorů a antacid) souběžně s kabozantinibem není indikována úprava dávky.

#### *Inhibitory MRP2*

Data *in vitro* prokázala, že kabozantinib je substrátem MRP2. Podávání inhibitorů MRP2 proto může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací kabozantinibu.

#### *Sekvestranty žlučových kyselin*

Sekvestranty žlučových kyselin, jako například cholestyramin a cholestagel, mohou interagovat s kabozantinibem a mohou ovlivnit absorpci (nebo reabsorpci), což může vést ke snížené expozici (viz bod 5.2). Klinický význam těchto potenciálních interakcí není znám.

### Účinek kabozantinibu na jiné léčivé přípravky

Účinek kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčních steroidů se nezjišťoval. Protože není možné garantovat nezměněný antikoncepční účinek, doporučuje se používat další antikoncepční metodu, jako například bariérovou.

Vzhledem k vysoké vazbě kabozantinibu na plazmatické bílkoviny (viz bod 5.2) může být možná interakce s warfarinem jeho vytěsněním z vazby. V případě používání takové kombinace mají být monitorovány hodnoty INR.

#### *Substráty P-glykoproteinu*

Kabozantinib byl inhibitorem (IC<sub>50</sub> = 7,0 μM), ale ne substrátem, P-gp transportních aktivit v dvousměrném testovacím systému, který používal buňky MDCK-MDR1. Proto může mít kabozantinib potenciál zvýšit plazmatické koncentrace souběžně podaných substrátů P-gp. Při užívání kabozantinibu musí být pacienti upozorněni na užívání substrátů P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musejí být poučeny, aby předcházely těhotenství, dokud užívají kabozantinib. Partnerky pacientů užívajících kabozantinib se musejí také vyhnout těhotenství. Účinné metody antikoncepce musejí používat pacienti i pacientky a jejich partnerky/partneři během léčby a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Protože není možné považovat perorální antikoncepci za „účinnou

metodu antikoncepce“, je nutné ji používat současně s další metodou, jako například bariérovou (viz bod 4.5).

#### Těhotenství

Studie s těhotnými ženami užívajícími kabozantinib nebyly provedeny. Studie na zvířatech ukázaly embryofetální a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Kabozantinib se nesmí používat během těhotenství kromě případů, kdy klinický stav ženy vyžaduje léčbu kabozantinibem.

#### Kojení

Není známo, zda se kabozantinib a/nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Kvůli možnému poškození dítěte musí matka kojení přerušit během léčby kabozantinibem a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby.

#### Fertilita

Nejsou údaje o fertilitě u člověka. Při neklinických bezpečnostních hodnoceních se zjistilo, že fertilita mužů i žen může být zhoršená léčbou kabozantinibem (viz bod 5.3). Muži i ženy musejí být poučeni, aby vyhledali odborníka a před léčbou zvážili zachování fertility.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Kabozantinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. S kabozantinibem se však pojí nežádoucí účinky jako únava a slabost. Proto se doporučuje opatrnost při řízení a obsluze strojů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky spojenými s kabozantinibem jsou pneumonie, zánět sliznic, hypokalcémie, dysfagie, dehydratace, plicní embolie a hypertenze. Nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů (postihující alespoň 20 % pacientů) zahrnují průjem, PPES, úbytek tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu, nauzeu, únavu, dysgeuzii, změny barvy vlasů, hypertenzi, stomatitidu, zácpu, zvracení, zánět sliznic, astenii a dysfonii.

Nejčastějšími laboratorními abnormalitami byla zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT), zvýšená alkalická fosfatáza (ALP), lymfopenie, hypokalcémie, neutropenie, trombocytopenie, hypofosfatémie, hyperbilirubinémie, hypomagnezémie a hypokalémie.

#### Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v Tabulce 1 podle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence jsou založeny na všech stupních a jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při užívání kabozantinibu**

| <b>Třída orgánových systémů podle MedDRA</b> | <b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Méně časté (<math>\geq 1/1\,000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Není známo</b> |
|--|---|--|---|-------------------|
|--|---|--|---|-------------------|

| <b>Třída orgánových systémů podle MedDRA</b> | <b>Velmi časté (≥1/10)</b>  | <b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>  | <b>Méně časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>  | <b>Není známo</b> |
|--|---|--|--|-------------------|
| Infekce a infestace                          |   | abscesy (včetně viscerálních, kožních, zubních), pneumonie, folikulitida, mykotické infekce (včetně kožní, orální a genitální) | aspergilom   |                   |
| Endokrinní poruchy                           |   | hypotyreóza  |  |                   |
| Poruchy metabolismu a výživy                 | snížená chuť k jídlu, hypokalcémie, hypofosfatémie, hyperbilirubinémie, hypokalémie, hypomagnezémie | dehydratace, hypalbuminémie  |  |                   |
| Psychiatrické poruchy                        |   | úzkost, deprese, stavy zmatenosti  | abnormální sny, delirium   |                   |
| Poruchy nervového systému                    | dysgeuzie, bolest hlavy, závratě  | cévní mozková příhoda, periferní neuropatie, parestezie, ageuzie, třes   | ataxie, poruchy pozornosti, hepatální encefalopatie, ztráta vědomí, poruchy řeči, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie |                   |
| Poruchy oka                                  |   | rozmazané vidění   | katarakta, konjunktivitida   |                   |
| Poruchy ucha a labyrintu                     |   | bolest ucha, tinitus   | hypakuzie  |                   |
| Srdeční poruchy                              |   | atriální fibrilace   | angina pectoris, supraventrikulární tachykardie  | infarkt myokardu  |
| Cévní poruchy                                | hypertenze  | hypotenze, žilní trombóza, bledost, chladné končetiny  | arteriální trombóza  |                   |

| <b>Třída orgánových systémů podle MedDRA</b>        | <b>Velmi časté (≥1/10)</b>   | <b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>  | <b>Méně časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>  | <b>Není známo</b> |
|---|--|--|--|-------------------|
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          | dysfonie, orofaryngeální bolest  | píštěl mimo gastrointestinálního traktu (včetně tracheální, pneumomediastinální, tracheo- ezofageální), plicní embolie, krvácení do dýchacích cest (včetně pulmonárních, bronchiálních, tracheálních), plicní aspirace | atelektáze, faryngeální edém, pneumonitida |                   |
| Gastrointestinální poruchy                          | průjem, nauzea, stomatitida, zácpa, zvracení, bolest břicha, dyspepsie, dysfagie, glosodynne | gastrointestinální perforace, gastrointestinální krvácení, pankreatitida, hemeroidy, anální fisura, zánět konečníku, cheilitida  | gastrointestinální píštěl, ezofagitida     |                   |
| Poruchy jater a žlučových cest                      |  | cholelitiáza   |  |                   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | palmoplantární erytrodysestézie, změny barvy vlasů, vyrážka, suchá pokožka, alopecie, erytém | hyperkeratóza, akné, puchýř, abnormální růst vlasů, exfoliace kůže, snížení pigmentace kůže  | kožní vřed, telangiektázie                 |                   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | artralgie, svalové křeče   | muskuloskeletální bolest hrudníku, osteonekróza čelisti  | rabdomyolýza                               |                   |
| Poruchy ledvin a močových cest                      |  | proteinurie, dysurie, hematurie  | akutní selhání funkce ledvin               |                   |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                |  |  | amenorea, vaginální krvácení               |                   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | únava, zánět sliznic, astenie  | zhoršené hojení ran, zimnice, otok tváře   | cysta, bolest v tváři, lokalizovaný otok   |                   |



| Třída orgánových systémů podle MedDRA | Velmi časté (≥1/10)   | Časté (≥1/100 až <1/10)                     | Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)  | Není známo |
|---------------------------------------|---|---|--|------------|
| Vyšetření                             | snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina ALT, AST a ALP v séru, zvýšená hladina LDH v krvi, zvýšená hladina TSH v krvi, lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie | zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi | zkrácení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšený počet eozinofilů, zvýšený počet krevních destiček |            |

#### Popis vybraných nežádoucích reakcí

Zvýšená hodnota tyreotropního hormonu (TSH) po první dávce byla pozorována u 57 % pacientů na kabozantinibu versus 19 % pacientů na placebo (bez ohledu na výchozí hodnoty). Devadesát dva procent pacientů v ramenu s kabozantinibem předtím podstoupilo tyreoidektomii a 89 % užívalo hormony štítné žlázy před první dávkou.

Dvacátý devátý den (nikoli první den) po zahájení léčby kabozantinibem (dávkou 140 mg jednou denně) bylo v kontrolované klinické studii s pacienty s nádorovým onemocněním pozorováno zvýšení o 10-15 ms v porovnání s výchozím stavem v korigovaném QT intervalu podle Fridericia (QTcF). Tento účinek nebyl spojen se změnou morfologie tvaru srdeční křivky nebo s novým rytmem. Žádný subjekt léčený kabozantinibem neměl QTcF > 500 ms.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Neexistuje specifická léčba předávkování kabozantinibem a nebyly stanoveny možné příznaky předávkování.

V případě podezření na předávkování se musí kabozantinib vysadit a začít s podpůrnou léčbou. Metabolické klinické laboratorní parametry je třeba monitorovat alespoň v týdenních intervalech, nebo na základě klinických požadavků, aby bylo možné hodnotit jejich případný vývoj. Nežádoucí účinky spojené s předávkováním se mají léčit symptomaticky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkinázy, ATC kód: L01XE26

#### Mechanismus účinku

Kabozantinib je malá molekula, která inhibuje víc receptorových tyrozinkináz (RTKs) zapojených do růstu tumoru a angiogeneze, patologického remodelování kostí a metastatické progresi nádorového onemocnění. U kabozantinibu se hodnotila jeho inhibiční aktivita proti různým kinázám a byl identifikován jako inhibitor MET (receptorový protein růstového faktoru hepatocytů) a VEGF (růstový faktor vaskulárního endotelu) receptorů. Kabozantinib navíc inhibuje jiné tyrozinkinázy

včetně RET, receptoru GAS6 (AXL), receptoru pro faktor kmenových buněk (KIT) a FLT3 (Fms-like tyrosine kinase-3).

#### Farmakodynamické účinky

Kabozantinib vykazuje na dávce závislou inhibici růstu tumoru, regresi tumoru a/nebo inhibuje metastázy v širokém spektru předklinických modelů tumorů.

Účinnost kabozantinibu byla pozorována u pacientů s medulárním karcinodem štítné žlázy bez mutací (divokého typu) nebo s mutací RET.

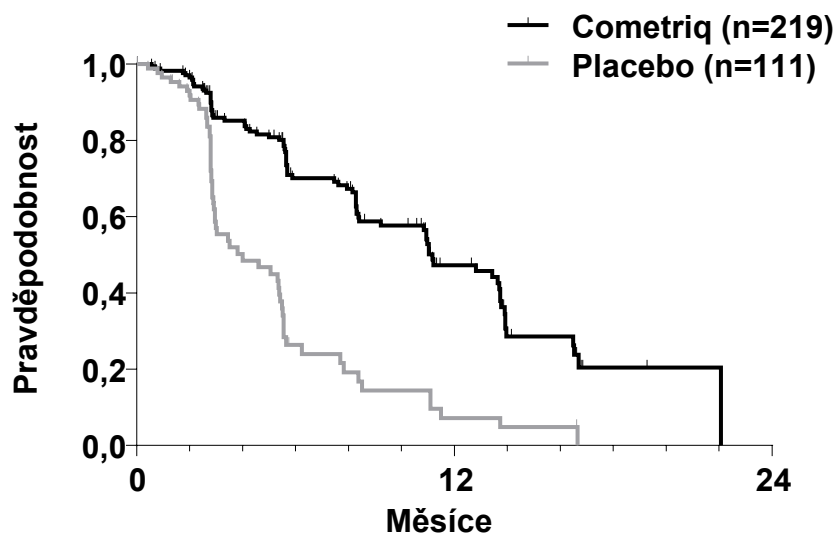
#### Klinické údaje o medulárním karcinomu štítné žlázy

Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená studie porovnávající kabozantinib (N = 219) s placebem (N = 111) byla provedena s pacienty s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím MTC (medulárním karcinodem štítné žlázy) a zdokumentovanou radiograficky prokázanou progresí choroby během 14 měsíců před zařazením do studie. Primárním cílem bylo porovnat přežívání bez progresu (PFS) u pacientů užívajících kabozantinib v porovnání s pacienty užívajícími placebo. Sekundárními cíli bylo porovnání výskytu celkové odpovědi (ORR) a celkového přežití (OS). Centralizované, zaslepené, nezávislé hodnocení údajů ze zobrazovacích postupů bylo použito při hodnocení PFS a ORR. Pacienti byli léčeni, dokud nedošlo k progresi choroby nebo k nepřijatelné toxicitě.

Výsledky PFS analýzy, které vycházejí z hodnocení RECIST, vykazaly statisticky signifikantní rozdíl v době PFS s kabozantinibem v porovnání s placebem: medián této doby byl 11,2 měsíce u pacientů v rameni s kabozantinibem v porovnání se 4,0 měsíci u pacientů v rameni s placebem (stratifikovaný poměr rizik [HR] = 0,28; 95% IS: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Obrázek 1). Výsledky PFS byly konzistentní napříč všemi hodnocenými podskupinami podle výchozího stavu a demografických kritérií včetně podskupiny s předcházející terapií inhibitory tyrozinkinázy (která mohla zahrnovat léčiva působící na dráhy související s anti-angiogenezí), podskupin podle stavu RET mutací (včetně subjektů se zdokumentovanou absencí RET mutací), podskupin podle předcházející protinádorové léčby nebo radioterapie nebo existence kostních metastáz.

ORR byl 27,9 % a 0 % u pacientů v rameni s kabozantinibem a rameni s placebem ( $p < 0,0001$ ; Tabulka 2). Medián trvání objektivních odpovědí byl 14,6 měsíce (95% IS: 11,1; 17,5) u pacientů v rameni s kabozantinibem.

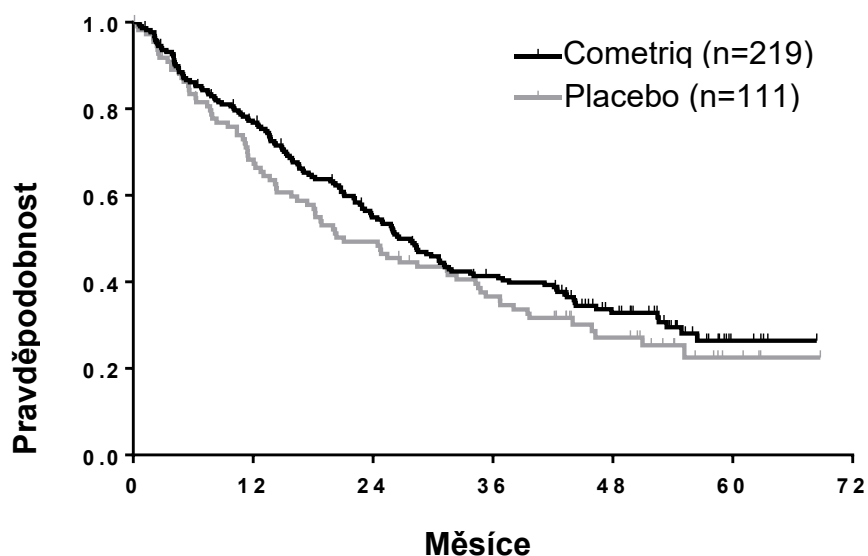
Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce



| Počet pacientů s rizikem |     |     |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Měsíc                    | 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  |

Závěrečná analýza OS vykonaná potom, co nastalo 218 příhod (úmrtí), ukázala tendenci k zvýšení v mediánu přežití o 5,5 měsíce v rameni s kabozantinibem: medián (měsíce) 26,6 kabozantinib versus 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% IS: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Obrázek 2: Kaplan-Mayerova křivka celkového přežití



**Tabulka 2: Shrnutí klíčových zjištění účinnosti**

|  | <b>Kabozantinib</b>                 | <b>Placebo</b>             |
|--|-------------------------------------|----------------------------|
| <b>Medián přežití bez progresse</b>                    | 11,2 měsíce                         | 4,0 měsíce                 |
|  | HR: 0,28 (0,19, 0,40)<br>p < 0,0001 |                            |
| <b>Medián celkového přežití</b>                        | 26,6 měsíce                         | 21,1 měsíce                |
|  | HR: 0,85 (0,64, 1,12)<br>p = 0,2409 |                            |
| <b>Výskyt celkové odpovědi<sup>a</sup> (95% IS)</b>    | 27,9 %<br>(21,9 %, 34,5 %)          | 0 %                        |
|  | p < 0,0001                          |                            |
| <b>Trvání odpovědi; Medián (95% IS)</b>                | 14,6 měsíce<br>(11,1, 17,5)         | N/A                        |
| <b>Výskyt kontroly onemocnění<sup>b</sup> (95% IS)</b> | 55,3 %<br>(48,3 %, 62,2 %)          | 13,5 %<br>(7,6 %, 21,6 %)  |
| <b>Kalcitoninová odpověď<sup>a</sup></b>               | 47 %<br>(49/104) <sup>c</sup>       | 3 %<br>(1/40) <sup>c</sup> |
| <b>CEA odpověď<sup>a</sup></b>                         | 33 %<br>(47/143) <sup>c</sup>       | 2 %<br>(1/55) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Odpověď = CR + PR

<sup>b</sup> Výskyt kontroly onemocnění = SD+ ORR

<sup>c</sup> Zahrnuje pacienty, u kterých byla odpověď hodnotitelná

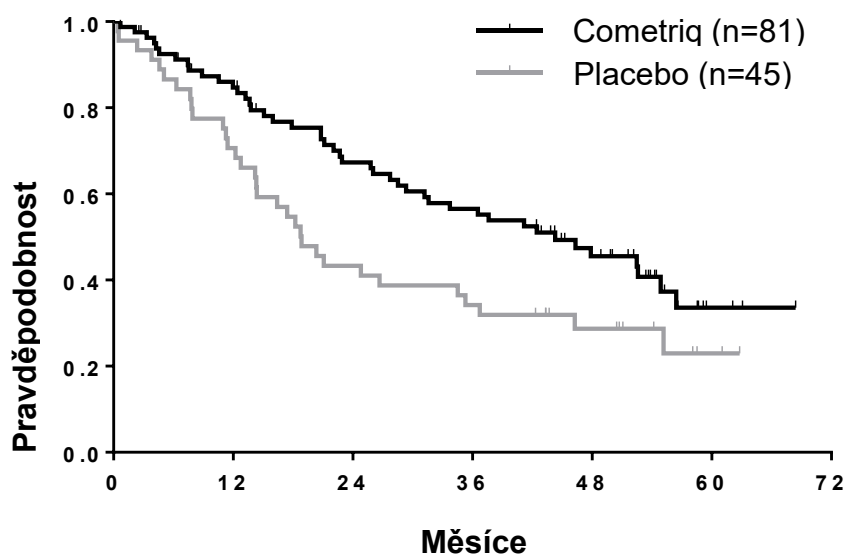
#### Stav mutací RET

Z 215 subjektů s dostatečnými údaji na určení stavu mutace bylo 78,6 % (n = 169) klasifikováno jako pozitivní na mutaci *RET* (z kterých bylo 126 pozitivních na mutaci M918T) a 21,4 % (n = 46) bylo klasifikováno jako negativní na mutaci *RET*. U dalších 115 subjektů nebylo možno určit stav mutací *RET* nebo byl tento stav nejasný. Všechny tři podskupiny vykazovaly zvýšení PFS v rameni s kabozantinibem v porovnání s ramenem s placebem (HR byl v podskupině s pozitivní *RET* mutací 0,23, v podskupině s negativní *RET* mutací 0,53 a v podskupině s neznámým stavem *RET* mutací 0,30). Výskyt objektivní odpovědi měřený v těchto podskupinách byl obvykle konzistentní s PFS výsledky, přičemž výskyt reakce nádoru byl 32 % v podskupině s pozitivní mutací *RET*, 22 % v podskupině s negativní *RET* mutací a 25 % v podskupině s neznámým stavem této mutace.

Další genetické analýzy ukázaly, že malý podíl pacientů nese somatické mutace tumoru v *HRAS*, *KRAS* nebo *NRAS*. Tito pacienti (n = 16) vykazovali signifikantní prodloužení PFS (HR 0,15) a výskyt objektivní odpovědi 31 %. Pacienti s negativními *RET* mutacemi bez důkazu mutace RAS (n = 33) ukázali při užívání kabozantinibu snížený přínos v PFS (HR 0,87) a nižší výskyt odpovědi, 18 %, v porovnání s podskupinami s jinými mutacemi.

Signifikantní zlepšení v OS bylo pozorováno v podskupině pacientů s pozitivním stavem mutace *RET* M918T (n=81/219 rameno s kabozantinibem): 44,3 měsíců v rameni s kabozantinibem versus 18,9 měsíců v rameni s placebem (HR = 0,60, p = 0,0255). Nebylo zjištěno žádné zlepšení v OS v podskupinách s negativním a neznámým stavem mutace *RET* M918T.

Obrázek 3: Kaplan-Meierova analýza OS mezi subjekty s mutací *RET* M918T



#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kabozantinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu maligních solidních tumorů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po perorálním podání kabozantinibu se jeho maximální koncentrace v plazmě dosáhne 2 až 5 hodin po podání dávky. Profily plazmatické koncentrace v čase ukázaly druhou maximální absorpci přibližně 24 hodin po podání, což naznačuje možnost, že kabozantinib podstupuje enterohepatální recirkulaci.

Podávání opakované denní dávky kabozantinibu 140 mg po dobu 19 dní vedlo k přibližně 4- až 5násobné průměrné akumulaci kabozantinibu (založené na hodnotách AUC) v porovnání s podáním jednorázové dávky; rovnovážný stav byl dosažen přibližně 15. den.

Jídlo bohaté na tuky mírně zvýšilo hodnoty  $C_{max}$  a AUC (41 % a 57 %) v porovnání se stavem na lačno u zdravých dobrovolníků, kterým byl kabozantinib podán v jednorázové perorální dávce 140 mg. Informace o přesném účinku jídla požitého hodinu po podání kabozantinibu nejsou k dispozici.

#### Distribuce

Kabozantinib je *in vitro* v lidské plazmě vysoce vázaný na proteiny ( $\geq 99,7$  %). Na základě farmakokinetického (FK) populačního modelu byl stanoven distribuční objem (V/F) přibližně 349 l (SE:  $\pm 2,73$  %). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla změněna vazba na proteiny.

### Biotransformace

Kabozantinib byl metabolizován *in vivo*. V plazmě byly přítomny čtyři metabolity s expozicí (AUC) vyšší než 10 % AUC mateřské látky: XL184-N-oxid, rozkladný produkt XL184-amid, hydroxosíran XL184 a rozkladný produkt 6-desmethyl-amid síran. Oba nekonjugované metabolity (XL184-N-oxid a rozkladný produkt XL184-amid), které mají < 1 % schopnosti inhibice cílové kinázy v porovnání s mateřským kabozantinibem, představují < 10 % celkové plazmatické expozice spojené s léčivem.

Kabozantinib je *in vitro* substrátem CYP3A4 metabolismu jako neutralizační protilátka CYP3A4 inhibující tvorbu metabolitu XL184 N-oxidu o > 80 % při inkubaci katalyzované NADPH v lidských jaterních mikrozomech; naproti tomu neutralizační protilátky CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1 nemají žádný účinek na tvorbu metabolitů kabozantinibu.

Neutralizační protilátky CYP2C9 vykazovaly minimální účinek na tvorbu metabolitů kabozantinibu (tj. < 20% snížení).

### Eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas kabozantinibu ve studiích s jednorázovým podáním zdravým dobrovolníkům byl přibližně 120 hodin. Průměrná hodnota clearance (CL/F) v rovnovážném stavu u pacientů s nádorovým onemocněním byla v populační FK analýze odhadnuta na 4,4 l/hod. Během 48denního období sběru po jednorázové dávce <sup>14</sup>C-kabozantinibu zdravým dobrovolníkům bylo zachyceno přibližně 81 % celkové podané radioaktivity, přičemž 54 % v stolici a 27 % v moči.

### Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

#### Porucha funkce ledvin

Výsledky studie s pacienty s poruchou funkce ledvin ukazují, že poměry geometrického průměru kabozantinibu v plazmě metodou nejmenších čtverců,  $C_{max}$  a  $AUC_{0-inf}$  byly o 19 % a 30 % vyšší u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (90% IS pro  $C_{max}$  od 91,60 % do 155,51 %;  $AUC_{0-inf}$  98,79 % do 171,26 %) a o 2 % a 6-7 % vyšší pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (90% IS pro  $C_{max}$  78,64 % do 133,52 %;  $AUC_{0-inf}$  79,61 % až 140,11 %) než u pacientů s normální funkcí ledvin. Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin nebyli předmětem zkoumání.

#### Porucha funkce jater

Výsledky studie s pacienty s poruchou funkce jater ukazují, že expozice ( $AUC_{0-inf}$ ) se zvyšuje o 81 % u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a o 63 % u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (90% IS pro  $AUC_{0-inf}$ : 121,44 % až 270,34 % pro mírné a 107,37 % až 246,67 % pro středně závažné poruchy). Pacienti se závažnou poruchou funkce jater nebyli předmětem zkoumání.

#### Rasa

Nejsou k dispozici žádné údaje na určení rozdílů ve FK podmíněné rasou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Ve studiích toxicity po opakované dávce u potkanů a psů v délce trvání až 6 měsíců byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt, kostní dřev, lymfoidní tkáň, ledviny, tkáň nadledvin a reprodukčního systému. Hodnota, po které nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky (NOAEL), byla při těchto zjištěních nižší než hladiny klinické expozice u člověka při zamýšlené terapeutické dávce.

Ve standardní sadě genotoxických testů nevykazoval kabozantinib žádný mutagenní nebo klastogenní potenciál. Kancerogenní potenciál kabozantinibu byl hodnocen u dvou druhů: u transgenních myši rasH2 a u potkanů Sprague-Dawley. Ve dvouleté studii kancerogenity u myši představovaly neoplastické nálezy vztahující se ke kabozantinibu zvýšený výskyt benigního feochromocytomu, samotného nebo v kombinaci s maligním feochromocytomem/komplexním maligním

feochromocytomem dřeně nadledvin u obou pohlaví při expozicích výrazně nižších, než je zamýšlená expozice u člověka. Klinický význam pozorovaných neoplastických lézí u potkanů je nejistý, ale pravděpodobně je nízký. Kabozantinib nebyl kancerogenní na myším rasH2 modelu při mírně vyšší expozici, než je zamýšlená terapeutická expozice u člověka.

Studie fertility u potkanů ukázaly sníženou samčí i samičí plodnost. Navíc po expozicích nižších než hladiny klinické expozice u člověka při určené terapeutické dávce byla u samců psů pozorována hypospermatogeneze.

Studie embryofetálního vývoje byly provedeny u potkanů a králíků. U potkanů kabozantinib způsoboval postimplantační ztráty, fetální edém, rozštěp patra/rtů, dermální aplazii a deformovaný nebo rudimentární chvost. U králíků kabozantinib způsoboval změny fetálních měkkých tkání (zmenšená velikost sleziny, malé nebo chybějící střední laloky plic) a zvýšenou fetální incidenci celkových malformací. NOAEL při embryo-fetální toxicitě a teratogenních zjištěních byly nižší než hladiny klinické expozice u člověka při zamýšlené terapeutické dávce.

Mláďata potkanů (porovnatelné s pediatrickou populací >2 roky), kterým byl podán kabozantinib, vykazovala zvýšené hodnoty leukocytů, sníženou hematopoézu, pubescentní/nevzrálý samičí reprodukční systém (bez opožděného vaginálního otevírání), abnormality zubů, snížený obsah minerálů v kostech a sníženou kostní denzitu, pigmentaci jater a hyperplazii žlučovodu. Nálezy na děloze/vaječnicích a snížení hematopoézy se zdály být přechodné, zatímco účinky na kostní parametry a pigmentaci jater byly trvalé. Hodnocení mláďat potkanů (porovnatelné s pediatrickou populací <2 roky) nebylo provedeno.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

mikrokrytalická celulóza  
sodná sůl kroskarmelózy  
sodná sůl karboxymethylškrobu  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
kyselina stearová

#### Obal tobolky

želatina  
černý oxid železitý (E 172) (jen 20mg tobolky)  
červený oxid železitý (E 172) (jen 80mg tobolky)  
oxid titaničitý (E 171)

#### Inkoust na potisk

šelak  
černý oxid železitý (E 172)  
propylenglykol

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PCTFE-Al blistry s fólií na zadní straně, zatavené do sekundárního kartového obalu uzavřeného teplem.

Blistrové karty obsahují buď:

7 x 20 mg a 7 x 80 mg tobolek (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 7 dní)

21 x 20 mg a 7 x 80 mg tobolek (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 7 dní)

Balení na 28 dní obsahuje:

56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 28 dní)

112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 28 dní)

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg a 7 x 80 mg tobolek (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 7 dní)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg a 7 x 80 mg tobolek (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 7 dní)

EU/1/13/890/005 56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 28 dní)

EU/1/13/890/006 112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 28 dní)

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 8. ledna 2018

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

## **E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle článku 14(7) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| <b>Popis</b>   | <b>Termín splnění</b>  |
|--|------------------------|
| <p>Studie na porovnání dávek (XL-184-401) (140 mg versus 60 mg) u 112 pacientů s dědičným nebo vzácně se vyskytujícím medulárním karcinomem štítné žlázy.</p> <p>Podmínky na účast ve studii budou splňovat pacienti se vzácně se vyskytující i dědičnou formou MTC. U pacientů zapojených do studie na porovnání dávek by se z nejnovějšího metastatického ložiska měly odebírat čerstvé vzorky nádoru na genetickou analýzu nádoru.</p> <p>Vzorky budou podrobeny pečlivému hodnocení na přítomnost mutací RET a RAS. Vzorky z tkáně nádoru budou na úvod podrobeny histologickému hodnocení, manuálnímu obohacení nádoru a izolaci DNA. Kvalita získaných vzorůk DNA bude hodnocena amplifikačním PCR testem a Sangerovým sekvenováním na RET M918T. Pokud některý z originálních vzorků nevyhoví během kvalitativního PCR nebo Sangerova sekvenovacího testu, bude požadováno dodání dalšího vzorku. Vykoná se další generace sekvenování RET exonů 10, 11 a 13-16, čímž se pokryje velká většina známých RET mutací. Navíc budou vzorky hodnoceny na přítomnost mutací v „hot spots“ RAS genu (HRAS, KRAS a NRAS geny).</p> <p>Hodnocení FK bude požadováno u všech účastníků (obou skupin vytvořených podle dávky). Výsledky budou použity na vyhodnocení expozice kabozantinibu při dávkách na úrovni 60 a 140 mg a na další popis populačních FK modelů a vztahu expozice-odezva u kabozantinibu a možných metabolitů v této populaci.</p> | <p>31. březen 2019</p> |

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**BLISTROVÁ KARTA, 60mg dávka**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
Cabozantinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky  
20 mg  
Dávka 60 mg

Balení pro denní dávku 60 mg  
21 x 20mg tobolka (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 7 dní)  
Každá 60 mg denní dávka obsahuje tři šedé 20 mg tobolky.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji  
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

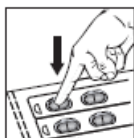
1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/001

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

COMETRIQ 20 mg  
Dávka 60 mg/den

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABICE S BALENÍM NA 28 DNÍ, 60 mg dávka (S BLUE BOXEM)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
Cabozantinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dávka 60 mg

Balení na 28 dní: 84 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg tobolky) při denní dávce 60 mg je to zásoba na 28 dní).

Každá 60 mg denní dávka obsahuje tři šedé 20 mg tobolky.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dispenzační pokyny najdete na jednotlivých blistrových kartách.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/890/004 84 tobolek (4 blistrové karty 21 x 20 mg) (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 28 dní)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

COMETRIQ 20 mg  
Dávka 60 mg/den

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### BLISTROVÁ KARTA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ, 60 mg dávka (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
Cabozantinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky  
20 mg  
Dávka 60 mg

21 x 20 mg tobolka (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 7 dní). Součásti balení na 28 dní není možné prodávat samostatně.

Balení pro denní dávku 60 mg  
Každá 60 mg denní dávka obsahuje tři šedé 20 mg tobolky.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

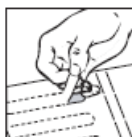
#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji  
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

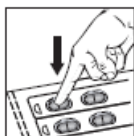
1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/004      84 tobolek (4 blistrové karty 21 x 20 mg) (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 28 dní)

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**BLISTROVÁ KARTA, 100 mg dávka**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky  
Cabozantinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky  
20 mg a 80 mg  
Dávka 100 mg

Balení pro denní dávku 100 mg  
7 x 20 mg tobolka a 7 x 80 mg tobolka (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 7 dní)  
Každá 100 mg denní dávka obsahuje kombinaci jedné šedé 20 mg tobolky a jedné oranžové 80 mg tobolky.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji  
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/002

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dávka 100 mg/den

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABICE S BALENÍ NA 28 DNÍ, 100mg dávka (S BLUE BOXEM)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky  
Cabozantinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dávka 100 mg

Balení na 28 dní obsahuje: 56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg tobolky a 7 x 80 mg tobolky) při denní dávce 100 mg je to zásoba na 28 dní.

Každá 100 mg denní dávka obsahuje kombinaci jedné šedé 20 mg tobolky a jedné oranžové 80 mg tobolky.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dispenzační pokyny najdete na jednotlivých blistrových kartách.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/890/005 56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 28 dní)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dávka 100 mg/den

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### BLISTROVÁ KARTA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ, 100 mg dávka (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky  
Cabozantinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky  
20 mg a 80 mg  
Dávka 100 mg

7 x 20 mg tobolka a 7 x 80 mg tobolka (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 7 dní). Součástí balení na 28 dní není možné prodávat samostatně.

Balení pro denní dávku 100 mg  
Každá 100 mg denní dávka obsahuje kombinaci jedné šedé 20 mg tobolky a jedné oranžové 80 mg tobolky.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji  
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/005 56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 28 dní)

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**BLISTROVÁ KARTA, 140 mg dávka**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky  
Cabozantinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky  
20 mg a 80 mg  
Dávka 140 mg

Balení pro denní dávku 140 mg  
21 x 20 mg tobolka a 7 x 80 mg tobolka (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 7 dní)  
Každá 140mg denní dávka obsahuje kombinaci třech šedých 20 mg tobolek a jedné oranžové 80 mg tobolky.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji  
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/003

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dávka 140 mg/den

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABICE S BALENÍM NA 28 DNÍ, 140 mg dávka (S BLUE BOXEM)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky  
Cabozantinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dávka 140 mg

Balení na 28 dní: 112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg tobolky a 7 x 80 mg tobolky) při denní dávce 140 mg je to zásoba na 28 dní.

Každá 140 mg denní dávka obsahuje kombinaci třech šedých 20 mg tobolek a jedné oranžové 80 mg tobolky.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dispenzační pokyny najdete na jednotlivých blistrových kartách.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/890/006 112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 28 dní)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dávka 140 mg/den

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### BLISTROVÁ KARTA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ, 140 mg dávka (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky  
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky  
Cabozantinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky  
20 mg a 80 mg  
Dávka 140 mg

21 x 20 mg tobolka a 7 x 80 mg tobolka (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 7 dní). Součástí balení na 28 dní není možné prodávat samostatně.

Balení pro denní dávku 140 mg  
Každá 140 mg denní dávka obsahuje kombinaci třech šedých 20 mg tobolek a jedné oranžové 80 mg tobolky.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji  
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/006      112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 28 dní)

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

**COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky**

**COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky**

Cabozantinibi malas

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek COMETRIQ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek COMETRIQ užívat
3. Jak se přípravek COMETRIQ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek COMETRIQ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek COMETRIQ a k čemu se používá**

COMETRIQ je lék, který se používá k léčbě medulárního karcinomu štítné žlázy, což je vzácný typ rakoviny štítné žlázy, který není možné chirurgicky odstranit nebo který se rozšířil do jiných částí těla.

COMETRIQ může zpomalit nebo zastavit růst medulárního karcinomu štítné žlázy. Může pomoci zmenšit nádory spojené s tímto typem karcinomu.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek COMETRIQ užívat**

##### **Neužívejte přípravek COMETRIQ**

- jestliže jste alergický(á) na kabozantinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku COMETRIQ se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- jestliže máte vysoký krevní tlak,
- jestliže máte průjem,
- jestliže jste v nedávné době vykašlával(a) krev nebo jste měl(a) závažnější krvácení,
- jestliže jste během posledního měsíce podstoupil(a) chirurgický zákrok (nebo jestliže máte chirurgické zákroky naplánované), včetně zubních zákroků,
- jestliže jste během posledních 3 měsíců podstoupil(a) radioterapii,

- jestliže trpíte zánětlivým onemocněním střev (například Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou nebo divertikulitidou),
- jestliže vás informovali, že se u vás rakovina rozšířila do dýchacích cest nebo jícnu,
- jestliže jste v nedávné době prodělal(a) cévní mozkovou příhodu, srdeční infarkt nebo jste měl(a) problém s krevní sraženinou v noze,
- jestliže užíváte léky ke kontrole srdečního rytmu, máte pomalý tep srdce, máte problémy se srdcem nebo s hladinou vápníku, draslíku nebo hořčíku v krvi
- jestliže máte závažné onemocnění jater nebo ledvin.

**Informuje svého lékaře, jestliže se Vás něco z výše uvedeného týká.** Možná u Vás bude potřebné tyto stavy léčit, nebo lékař rozhodne změnit dávku přípravku COMETRIQ, případně léčbu úplně ukončit. Viz také bod 4 „*Možné nežádoucí účinky*“.

O tom, že užíváte COMETRIQ, byste měl(a) informovat i Vašeho zubaře. Je pro Vás důležité, abyste během léčby přípravkem COMETRIQ dodržoval(a) správnou ústní hygienu.

### **Děti a dospívající**

COMETRIQ není doporučen pro děti nebo dospívající. Účinky léku COMETRIQ u osob mladších než 18 let nejsou známy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek COMETRIQ**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu. Je to proto, že COMETRIQ může ovlivnit způsob, jak některé léky fungují. Také jiné léky mohou ovlivnit způsob, jak funguje COMETRIQ. Může to znamenat, že lékař bude potřebovat změnit dávku(y), kterou užíváte.

- Léky k léčbě plísňových onemocnění, jako například itakonazol, ketokonazol a posakonazol
- Léky k léčbě bakteriálních infekcí (antibiotika) jako například erythromycin, klarithromycin a rifampicin
- Léky na alergii jako například fexofenadin a ranolazin
- Steroidy, které se používají na utlumení zánětu nebo k léčbě množství různých onemocnění imunitního systému
- Léky k léčbě epilepsie nebo záchvatů jako například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital
- Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), někdy používané k léčbě depresí nebo stavů spojených s depresí, jako například úzkosti
- Léky používané na ředění krve jako například warfarin
- Léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jiných srdečních onemocnění jako například aliskiren, ambrisentan, dabigatran-etexilát, digoxin, talinolol a tolvaptan
- Léky na diabetes jako například saxagliptin a sitagliptin
- Léky používané k léčbě dny jako například kolchicin
- Léky používané k léčbě HIV nebo AIDS, jako například ritonavir, maravirok a emtricitabin
- Léky používané k léčbě virových infekcí jako například efavirenz
- Léky používané k prevenci odmítnutí transplantátu (cyklosporin) a léčebné režimy s cyklosporinem používané při revmatoidní artritidě a psoriáze

### **Perorální antikoncepce**

Jestliže užíváte perorální antikoncepci a přitom užíjete COMETRIQ, perorální antikoncepce může být neúčinná. Během užívání přípravku COMETRIQ a alespoň 4 měsíce po skončení léčby byste měl(a) používat i bariérovou antikoncepci (např. kondom nebo pesar).

## **Přípravek COMETRIQ s jídlem**

COMETRIQ nesmíte užívat s jídlem. Nesmíte nic jíst alespoň 2 hodiny před užitím přípravku COMETRIQ a 1 hodinu po užití tohoto přípravku. Během užívání tohoto přípravku se vyhněte konzumaci výrobků s obsahem grepfruitu, protože grepfruit může zvyšovat hladinu přípravku COMETRIQ v krvi.

## **Těhotenství, kojení a plodnost**

**Během léčby přípravkem COMETRIQ se vyhněte otěhotnění.** Pokud Vy nebo Vaše partnerka můžete otěhotnět, používejte vhodnou antikoncepci během léčby a po dobu alespoň 4 měsíců po skončení léčby. Obráťte se na Vašeho lékaře, aby vám poradil, které metody antikoncepce jsou vhodné při užívání přípravku COMETRIQ. Viz bod 2.

Informujte svého lékaře, jestliže otěhotníte nebo Vaše partnerka otěhotní, nebo jestliže plánujete těhotenství během léčby přípravkem COMETRIQ.

**Obráťte se na Vašeho lékaře PŘED TÍM, než budete užívat COMETRIQ,** jestliže Vy nebo Vaše partnerka plánujete mít dítě po skončení léčby. Je možné, že vaše plodnost bude léčbou přípravkem COMETRIQ ovlivněná.

Ženy užívající COMETRIQ nesmí během léčby a alespoň 4 měsíce po jejím skončení kojit, protože kabozantinib a/nebo jeho metabolity se mohou vylučovat do mateřského mléka a mohou být škodlivé pro dítě.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů buďte opatrní. Mějte na paměti, že léčba přípravkem COMETRIQ může způsobovat, že se budete cítit unavený(á) nebo slabý(á).

## **3. Jak se přípravek COMETRIQ užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Měl(a) byste pokračovat v užívání tohoto přípravku, až dokud váš lékař nerozhodne Vaši léčbu zastavit. Lékař se může rozhodnout změnit Vám dávku nebo zastavit léčbu dříve, než se původně plánovalo, jestliže se u Vás vyskytnou závažné nežádoucí účinky. Lékař určí, jestli je potřebná úprava dávky, zejména během prvních osmi týdnů léčby přípravkem COMETRIQ.

COMETRIQ se má užívat jedenkrát denně. Podle předepsané dávky bude třeba užívat následující počet tobolek:

- 140 mg (1 oranžová 80 mg tobolek a 3 šedé 20 mg tobolek)
- 100 mg (1 oranžová 80 mg tobolek a 1 šedá 20 mg tobolek)
- 60 mg (3 šedé 20 mg tobolek)

Lékař Vám určí správnou dávku.

Tobolky se dodávají v blistrových kartách a jsou uspořádané podle předepsané dávky. Každá blistrová karta má počet tobolek postačující na sedm dní (jeden týden). Tobolky jsou dostupné také v balení na 28 dní, které obsahuje počet tobolek postačující na 28 dní. Tobolky jsou zde uspořádané ve čtyřech blistrových kartách, přičemž každá karta obsahuje tobolek na sedm dní.

Každý den užíjte všechny tobolek z jedné řady. Další informace o blistrových kartách, včetně informace o tom, kolik tobolek budete užívat a kolik tobolek je v každé blistrové kartě celkem, jsou



uvedeny níže v bodě 6. Na lepší zapamatování Vaší dávky si do prostoru vedle tobolek napište datum, kdy jste užil(a) první dávku. Když chcete vybrat tobolek pro Vaší dávku:

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolek přes folii



COMETRIQ se **nesmí** užívat s jídlem. Nesmíte nic jíst alespoň 2 hodiny před užitím přípravku COMETRIQ a 1 hodinu po užití tohoto přípravku. Tobolky spolkněte po jedné a každou zapijte vodou. Neotvírejte je.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku COMETRIQ, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku COMETRIQ, než vám bylo doporučeno, informujte o tom svého lékaře nebo jeďte přímo do nemocnice a vezměte s sebou tobolek i tuto příbalovou informaci.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek COMETRIQ**

- Jestliže zůstává ještě 12 nebo více hodin do užití další dávky, pak vynechanou dávku užijte ihned, jakmile si vzpomenete. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- Jestliže vám do užití další dávky zůstává méně než 12 hodin, pak vynechanou dávku neužívejte. Další dávku užijte v obvyklou dobu.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky, lékař Vám může sdělit, abyste užíval(a) nižší dávku přípravku COMETRIQ. Na zvládnutí nežádoucích účinků Vám lékař možná předepíše jiné léky.

#### **Pokud se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky, ihned to sdělte svému lékaři – možná budete potřebovat okamžitou lékařskou péči:**

- Příznaky zahrnující bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, zácpu nebo horečku. Mohou to být příznaky gastrointestinální perforace – otvoru, který se vytvoří v žaludku nebo ve střevě a který může ohrožovat život.
- Otok, bolest v rukou a v nohou nebo dušnost.
- Rána, která se nehojí.
- Zvracení nebo vykašlávání krve, která může být světlečervená nebo může vypadat jako kávová sedlina.
- Bolest v ústech, zubech a/nebo v čelisti, otok nebo bolest v ústech, necitlivost nebo pocit těžké čelisti, nebo uvolnění zubu. Mohlo by se jednat o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza).
- Záchvaty, bolesti hlavy, zmatenost nebo těžkosti se soustředěním. Mohou to být příznaky onemocnění nazývaného syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS). RPLS je málo častý (postihuje méně než 1 osobu ze 100).

## **Další nežádoucí účinky zahrnují:**

### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 osobu z 10)**

- Podrážděný žaludek včetně průjmu, pocitu na zvracení, zvracení, zácpy, poruch trávení a bolesti břicha
- Puchýř, bolest rukou nebo spodní části nohou, vyrážka nebo zčervenání kůže, suchá kůže
- Snížená chuť k jídlu, ztráta tělesné hmotnosti, změněné vnímání chuti
- Únava, slabost, bolest hlavy, závratě
- Změny zbarvení vlasů (zesvětlení), vypadávání vlasů
- Hypertenze (zvýšení krevního tlaku)
- Zčervenání, otok nebo bolest v ústech nebo v krku, těžkosti při mluvení, chrapot
- Změny v krevních testech používaných na sledování celkového zdravotního stavu a funkce jater, nízké hladiny elektrolytů (jako hořčík, vápník nebo draslík)
- Bolest kloubů, svalové křeče
- Otok lymfatických uzlin

### **Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 osobu z 10)**

- Úzkost, deprese, zmatenost
- Celková bolest, bolest hrudníku nebo svalů, bolest ucha, zvonění v uších
- Slabost, snížená citlivost nebo mravenčení v končetinách
- Třes, zimnice
- Dehydratace
- Zánět břicha nebo slinivky břišní
- Zánět rtů nebo ústních koutků
- Zánět kořínek vlasů, akné, puchýře (na jiných částech těla než jsou ruce a chodidla)
- Otok tváře a jiných částí těla
- Ztráta chuti
- Hypotenze (snížení krevního tlaku)
- Síňová fibrilace (rychlý a nesprávný srdeční tep)
- Zesvětlení kůže, šupinatá kůže, nezvykle bledá kůže
- Nezvyklý růst vlasů
- Hemoroidy
- Pneumonie
- Bolest v ústech, zubů a/nebo čelisti, otok nebo bolest v ústech, necitlivost nebo pocit těžké čelisti nebo uvolnění zubu
- Snížení činnosti štítné žlázy; příznaky mohou zahrnovat: únavu, nárůst tělesné hmotnosti, zácpu, pocit studené a suché kůže
- Natržení, otvor nebo krvácení ze žaludku nebo střev, zánět nebo natržení konečníku, krvácení do plic nebo průdušnice (dýchacích cest)
- Neobvyklé spojení tkání v průdušnici (dýchacích cestách), jícnu nebo plicích
- Absces (nahromadění hnisu s otokem a zánětem) v oblasti břicha nebo pánve nebo v zubech/dásních
- Krevní sraženiny v žilách a plicích
- Cévní mozková příhoda
- Plísňové infekce, které mohou být na kůži, v ústech nebo na genitáliích
- Rány, které se těžce hojí
- Bílkovina nebo krev v moči, žlučnickové kameny, bolestivé močení
- Rozmazané vidění
- Zvýšená hladina bilirubinu v krvi (což může vést k žloutence/zežloutnutí kůže nebo očí)
- Snížení hladin bílkovin v krvi

### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)**

- Zánět jícnu, příznaky mohou zahrnovat pálení žáhy, bolest na hrudníku, pocit na zvracení, změněnou chuť, plynatost, říhání a poruchu trávení
- Natržení nebo neobvyklé spojení tkání v trávicím systému, příznaky mohou zahrnovat těžké nebo přetrvávající bolesti žaludku
- Infekce a zánět v plicích, splasknutí plic
- Kožní vředy, cysty, červené tečky na tváři nebo na stehnech
- Bolest tváře
- Změny ve výsledcích testů na měření krevní srážlivosti nebo krevních buněk
- Ztráta koordinace svalů, poškození kosterních svalů
- Ztráta pozornosti, ztráta vědomí, změny v řeči, delirium, nezvyklé sny
- Krevní sraženiny v tepnách
- Bolest na hrudi způsobená ucpáním tepen, rychlý srdeční tep
- Poškození jater, selhání ledvin
- Poškození sluchu
- Zánět v oku, katarakta
- Zástava menstruace, krvácení z pochvy
- Onemocnění nazývané syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) nebo syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS), k jehož příznakům patří křeče, bolesti hlavy, zmatenost nebo pocit těžkostí se soustředěním

#### **Není známo** (neznámá četnost)

- Srdeční příhoda

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek COMETRIQ uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistrové kartě za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co COMETRIQ obsahuje**

Léčivou látkou je cabozantinibi malas.

COMETRIQ 20 mg tobolky obsahují cabozantinibi malas, který je ekvivalentní cabozantinibum 20 mg.

COMETRIQ 80 mg tobolky obsahují cabozantinibi malas, který je ekvivalentní cabozantinibum 80 mg.

Dalšími složkami jsou:

- **Tobolka obsahuje:** mikrokrytalickou celulózu, sodnou sůl kroskarmelózy, sodnou sůl karboxymethylškrobu, koloidní bezvodý oxid křemičitý a kyselinu stearovou
- **Obal tobolky:** želatina a oxid titaničitý (E171)
  - 20 mg tobolky obsahují také černý oxid železitý (E172)
  - 80 mg tobolky obsahují také červený oxid železitý (E172)
- **Barva na potisk:** šelak, černý oxid železitý (E172) a propylenglykol

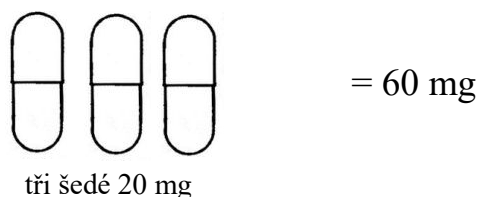
### Jako COMETRIQ vypadá a co obsahuje toto balení

COMETRIQ 20 mg tobolky jsou šedé a na jedné straně mají vytištěný nápis „XL184 20mg“.

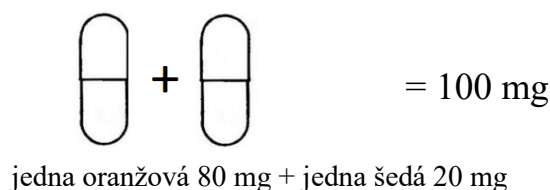
COMETRIQ 80 mg tobolky jsou oranžové a na jedné straně mají vytištěný nápis „XL184 80mg“.

COMETRIQ tobolky jsou balené v blistrových kartách uspořádaných podle předepsané dávky. Každá blistrová karta obsahuje množství léku postačující na 7 dní. Každý řádek blistrové karty obsahuje denní dávku.

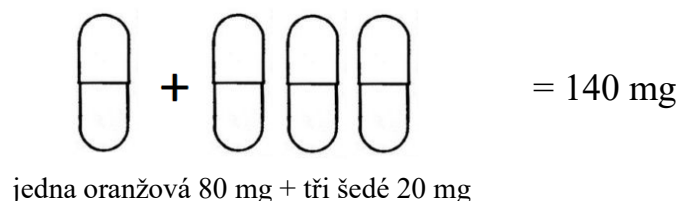
Blistrová karta pro denní dávku 60 mg obsahuje dvacet jedna 20 mg tobolek pro celkem 7 denních dávek. Každá denní dávka je umístěna v jednom řádku a obsahuje tři 20 mg tobolky:



Blistrová karta pro denní dávku 100 mg obsahuje sedm 80 mg tobolek a sedm 20 mg tobolek pro celkem 7 denních dávek. Každá denní dávka je umístěna v jednom řádku a obsahuje jednu 80 mg tobolku a jednu 20 mg tobolku:



Blistrová karta pro denní dávku 140 mg obsahuje sedm 80 mg tobolek a dvacet jedna 20 mg tobolek pro celkem 7 denních dávek. Každá denní dávka je umístěna v jednom řádku a obsahuje jednu 80 mg tobolku a tři 20 mg tobolky:



COMETRIQ tobolky jsou dostupné také v balení na 28 dní:

84 tobolek (4 blistrové karty 21 x 20 mg) (dávka 60 mg/den)

56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (dávka 100 mg/den)

112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (dávka 140 mg/den)

Jedno balení na 28 dní obsahuje takové množství léku, které postačuje na 28 dní.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
Ipsen NV Guldenisporenpark 87  
B-9820 Merelbeke  
België /Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

### **Italia**

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

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

### **Latvija**

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

### **Česká republika**

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

### **Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Jonavos g. 43a, LT-44131 Kaunas  
Tel. + 370 37 337854

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

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

### **Magyarország**

Ipsen Pharma SAS Magyarországi Kereskedelmi  
Képviselet

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

Árbóc utca 6.  
H- 1133 Budapest  
Tel.: +36-1-555-5930

### **Deutschland, Österreich**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Polska**

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

### **Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen ΕΠΕ

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

### **Portugal**

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Alameda Fernão Lopes, nº 16-11º  
Miraflores P-1495 - 190 Algés  
Portugal  
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

### **España**

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

### **Slovenská republika**

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

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

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

### **United Kingdom**

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

### **Ireland**

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

### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**



## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kabozantinib dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Zhodnocení tromboembolických příhod ukázalo, že v klinických studiích a/nebo po uvedení přípravku na trh se po užívání kabozantinibu vyskytly případy cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a žilní a arteriální trombózy. Ačkoli informace o případech jsou omezené nebo jsou v některých případech přítomny další faktory, příčinnou souvislost není možné vyloučit. Literatura navíc naznačuje zvýšené riziko (arteriálních) tromboembolických příhod spojených s VEGFR-TKI. Proto se doporučuje aktualizovat informace o přípravných doplněním těchto příhod.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kabozantinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kabozantinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.