

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMETRIQ 20 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää kabotsantinibi (*S*)-malaattia, joka vastaa 20 mg kabotsantinibia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kovat kapselit ovat harmaita ja kapselin runkoon on painettu mustalla merkintä "XL184 20mg". Kapseli sisältää melkein valkoista tai valkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

COMETRIQ on tarkoitettu progressiivisen, medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoitoon aikuispotilaille, joiden paikallisesti edennyttä tai metastaattista syöpää ei voida poistaa leikkauksella.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla RET-mutaation (Rearranged during Transfection) statusta ei tunneta tai se on negatiivinen, on otettava huomioon mahdollinen pienempi hyöty ennen yksilöllistä hoitopäätöstä (katso tärkeää tietoa kohdista 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

COMETRIQ-hoito tulee aloittaa syövän hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden antamiseen perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun COMETRIQ-annos on 140 mg kerran vuorokaudessa, jolloin otetaan yksi 80 mg oranssi kapseli ja kolme 20 mg harmaata kapselia. Hoitoa pitää jatkaa siihen saakka, kunnes potilas ei enää kliinisesti hyödy hoidosta tai kunnes ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä.

On odotettavissa, että huomattava osa COMETRIQ-valmisteella hoidetuista potilaista tarvitsee yhden tai useamman annoksen säätämisen (pienentämisen ja/tai keskeytyksen) toksisuuden takia. Tästä syystä potilaita pitää seurata huolellisesti ensimmäisen kahdeksan hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.4).

Lääkkeen epäiltyjen haittavaikutusten hoito saattaa vaatia COMETRIQ-hoidon tilapäistä keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä. Kun annoksen pienentäminen on tarpeellista, suositellaan sen pienentämistä 100 mg:aan vuorokaudessa, joka otetaan yhtenä 80 mg:n oranssina kapselina ja yhtenä 20 mg:n harmaana kapselina, ja sen jälkeen 60 mg:aan vuorokaudessa, joka otetaan kolmena 20 mg:n harmaana kapselina.

Annoksen keskeyttämisiä suositellaan CTCAE-kriteerien mukaisen asteen 3 tai sitä korkeampien toksisuuksien hoitoon taikka sietämättömien asteen 2 toksisuuksien hoitoon.

Annoksen pienentämisiä suositellaan tapauksissa, jotka jatkuessaan voivat kehittyä vakaviksi tai sietämättömiksi.

Koska useimmat tapahtumat voivat esiintyä hoitokuurin aikaisessa vaiheessa, pitää lääkärin arvioida potilas huolellisesti ensimmäisen kahdeksan hoitoviikon aikana määrittääkseen, ovatko annoksen muuttamiset tarpeellisia. Yleensä aikaisessa vaiheessa esiintyviä tapahtumia ovat hypokalsemia, hypokalemia, thrombositopenia, hypertensio, palmoplantaarinen erytrodysestesia (kämmenten ja jalkapohjien oireyhtymä) sekä ruoansulatuselimistön tapahtumat (vatsakipu tai suukipu, limakalvotulehdus, ummetus, ripuli, oksentelu).

Joidenkin vakavien haittareaktioiden (kuten ruoansulatuskanavan fisteli) esiintyminen saattaa olla riippuvainen kumulatiivisesta annoksesta ja ilmetä hoidon myöhemmässä vaiheessa.

Jos potilaalta jää väliin yksi annos, ei väliin jäänyttä annosta pidä ottaa, jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia.

Samanaikaiset lääkevalmisteet

Varovaisuutta pitää noudattaa käytettäessä samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, ja sellaisten lääkevalmisteiden kroonista käyttöä tulee välttää, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Tulisi harkita sellaisen vaihtoehtoisen samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen valintaa, jolla ei ole potentiaalia tai jolla on vain vähän potentiaalia indusoida tai estää CYP3A4:tä.

Iäkkäät potilaat

Erityistä annoksen muuttamista ei suositella käytettäessä kabotsantinibia iäkkäämmille henkilöille (≥ 65 -vuotiaat). Suuntaus vakavien haittavaikutusten ilmenemisen lisääntymiseen on kuitenkin havaittu 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Rotu

Kabotsantinibista on vain vähän kokemusta potilailla, jotka eivät ole valkoisia.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kabotsantinibia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Kabotsantinibia ei suositella käytettäväksi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska on olemassa rajallisesti tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista, eikä turvallisuutta ja tehoa ole varmistettu.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kabotsantinibia ei suositella käytettäväksi potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, koska on olemassa rajallisesti tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista, eikä turvallisuutta ja tehoa ole varmistettu.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajallisesti tietoja. Erityisiä annostussuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Kabotsantinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kapselit tulee niellä kokonaisina eikä niitä saa avata. Potilaita pitää neuvoa olemaan syömättä ainakin 2 tuntia ennen COMETRIQ-valmisteen ottamista ja 1 tunti sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annoksen pienentämistä esiintyi 79 prosentilla ja annoksen keskeyttämistä 72 prosentilla kabotsantinibilla hoidetuista potilaista keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa. Kaksi annoksen vähennystä tarvittiin 41 prosentilla potilaista. Keskimääräinen aika ensimmäiseen annoksen vähentämiseen oli 43 päivää ja ensimmäiseen annoksen keskeyttämiseen oli 33 päivää. Tämän vuoksi potilaiden huolellista seuranta suositellaan ensimmäisen kahdeksan hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.2).

Perforaatiot, fistelit ja vatsan sisäiset absessit

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu vakavia ruoansulatuskanavan perforaatioita ja fisteleitä, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, sekä vatsan sisäisiä absesseja. Ennen kabotsantinibihoidon aloittamista on arvioitava huolellisesti hiljattain sädehoitoa saaneet potilaat, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus (esim. Crohnin tauti, haavainen paksusuolen tulehdus, peritoniitti tai divertikuliitti) tai joilla on kasvaimen infiltraatio henkitorveen tai keuhkoputkiin tai ruokatorveen sekä potilaat, joilla on komplikaatioita aiemmasta ruoansulatuskanavan kirurgiasta (varsinkin liittyen hitaaseen tai epätäydelliseen paranemiseen) tai aiemmasta rintakehän (mukaan lukien välikarsinan) alueen sädehoidosta. Hoidon aloituksen jälkeen tulee potilaita tarkkailla huolella perforaatioiden ja fisteleiden oireiden havaitsemiseksi. Muualla kuin ruoansulatuskanavassa oleva fisteli tulee sulkea pois asianmukaisesti tapauksissa, joissa hoitoa aloitettaessa ilmenee suutulehdus. Kabotsantinibi pitää keskeyttää potilailla, joilla ilmenee ruoansulatuskanavan perforaatio tai fisteli taikka muu kuin ruoansulatuskanavan fisteli.

Tromboemboliset tapahtumat

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu laskimoiden ja valtimoiden tromboembolisia tapahtumia. Kabotsantinibia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on riski saada näitä tapahtumia, tai joilla on ollut niitä aiemmin. Kabotsantinibi pitää lopettaa potilailla, joille kehittyy akuutti sydäninfarkti tai jokin muu kliinisesti merkittävä valtimotromboembolinen komplikaatio.

Verenvuoto

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu verenvuotoa. Potilaat, joilla on ennen hoidon aloittamista todisteita kasvaimen leviämisestä henkitorveen tai keuhkoputkiin tai aikaisemmin todettu veriyskä, pitää arvioida huolellisesti ennen kabotsantinibihoidon aloittamista. Kabotsantinibia ei pidä antaa potilaille, joilla on vakava verenvuoto tai joilla on hiljattain ollut veriyskä.

Haavakomplikaatiot

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu haavakomplikaatioita. Kabotsantinibihoito tulee mahdollisuuksien mukaan lopettaa vähintään 28 vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta. Päätöksen kabotsantinibihoidon jatkamisesta tulee perustua kliiniseen arviointiin haavan riittävästä paranemisesta. Kabotsantinibi pitää keskeyttää potilailla, joiden haavan paranemiseen liittyy lääketieteellisiä toimenpiteitä vaativia komplikaatioita.

Kohonnut verenpaine

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu kohonnutta verenpainetta. Kaikkia potilaita tulee seurata kohonneen verenpaineen varalta ja heitä on hoidettava tarpeen mukaan normaalilla antihypertensiivisellä lääkityksellä. Mikäli verenpaine on jatkuvasti koholla verenpainetta alentavasta hoidosta huolimatta, pitää kabotsantinibin annosta pienentää. Kabotsantinibi pitää keskeyttää, jos kohonnut verenpaine on vakava ja jatkuu huolimatta verenpainetta alentavasta lääkityksestä ja kabotsantinibin annoksen pienentämisestä. Hypertensiivisen kriisin tapauksessa on kabotsantinibihoito keskeytettävä.

Osteonekroosi

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu leuan osteonekroositapahtumia. Suu pitää tarkastaa ennen kabotsantinibin aloittamista ja säännöllisesti kabotsantinibihoidon aikana. Potilaita tulee neuvoa suun hygienian suhteen. Invasiivisten hammastoinenpiteiden kohdalla kabotsantinibihoidosta tulee

pidättäytyä mahdollisuuksien mukaan vähintään 28 vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta. Varovaisuutta pitää noudattaa potilailla, jotka saavat leuan osteonekroosiin liittyviä lääkkeitä, kuten bisfosfonaatteja. Kabotsantinibi keskeytetään potilailla, joilla esiintyy leuan osteonekroosia.

Palmoplantaarinen erythrodysestesia

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu palmoplantaarista erythrodysestesiaa (kämmenten ja jalkapohjien oireyhtymää). Jos palmoplantaarinen erythrodysestesia on vaikea, kabotsantinibihoidon keskeyttämistä on harkittava. Kabotsantinibi pitää aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, kun palmoplantaarinen erythrodysestesia on parantunut asteeseen 1.

Valkuaisvirtsaus

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu valkuaisvirtsaus. Virtsan valkuaispitoisuutta pitää seurata säännöllisesti kabotsantinibihoidon aikana. Kabotsantinibi pitää keskeyttää potilailla, joille kehittyy nefroottinen oireyhtymä.

Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia -oireyhtymä

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatia -oireyhtymää (RPLS), joka tunnetaan myös posteriorisena reversiibelinä enkefalopatia -oireyhtymänä (PRES). Kabotsantinibihoito pitää keskeyttää potilailla, joilla on RPLS-oireyhtymä.

Pidentynyt QT-aika

Kabotsantinibia pitää käyttää varoen sellaisilla potilailla, joilla on aikaisemmin esiintynyt QT-ajan pidentymistä, jotka käyttävät rytmihäiriölääkkeitä, tai joilla on olennainen aikaisemmin todettu sydänsairaus, bradykardia tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Kabotsantinibia käytettäessä tulee harkita säännöllistä seuranta hoidon aikana EKG-mittauksilla ja elektrolyyttien määrittämisellä (seerumin kalsium, kalium ja magnesium). Samanaikaista hoitoa vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa, joka saattaa lisätä kabotsantinibin plasmapitoisuuksia, on käytettävä varoen.

CYP3A4:n induktorit ja estäjät

Kabotsantinibi on CYP3A4:n substraatti. Samanaikainen kabotsantinibin anto voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin kanssa aiheutti kabotsantinibin plasma-altistuksen lisääntymistä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kabotsantinibia sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Kabotsantinibin anto samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n induktorin rifampisiinin kanssa aiheutti kabotsantinibin plasma-altistuksen vähenemistä. Tästä syystä kabotsantinibin kanssa pitää välttää sellaisten lääkkeiden kroonista antoa, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreita. (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)

P-glykoproteiinin substraattit

Kabotsantinibi oli P-glykoproteiinin (P-gp) kuljetustoiminnan estäjä ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mutta ei substraatti kaksisuuntaisessa analyysijärjestelmässä, jossa käytettiin MDCK-MDR1-soluja. Tästä syystä kabotsantinibilla saattaa olla potentiaalia lisätä samanaikaisesti annettujen P-gp:n substraattien plasmapitoisuuksia. Potilaita pitää varoittaa P-gp:n substraattien (esim. feksofenadiini, aliskireeni, ambrisentaani, dabigatraani eteksilaatti, digoksiini, kolkisiini, maravirokki, posakonatsoli, ranolatsiini, saxagliptiini, sitagliptiini, talinololi, tolvaptaani) käytöstä, kun he saavat kabotsantinibihoitoa.

Protonipumpun estäjät

Protonipumpun estäjien vaikutusta kabotsantinibin imeytymiseen ruoansulatuskanavassa ei ole määritetty. Kabotsantinibilla on osoitettu olevan pH-riippuvaista liukoisuutta; siksi kabotsantinibin samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa saattaa vähentää potilaan altistusta kabotsantinibille. Tästä johtuen samanaikaista käyttöä näihin terapeuttisiin luokkiin kuuluvien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kabotsantinibiin

CYP3A4:n estäjät ja induktorit

Annettaessa voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia (400 mg vuorokaudessa 27 päivän ajan) terveille vapaaehtoisille kabotsantinibin puhdistuma väheni (29 prosentilla) ja kabotsantinibin kerta-annoksen plasma-altistus lisääntyi (AUC) 38 prosentilla. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ritonaviiri, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, greippimehu) samanaikaiseen käyttöön kabotsantinibin kanssa pitää suhtautua varoen.

Annettaessa voimakasta CYP3A4:n induktoria rifampisiinia (600 mg vuorokaudessa 31 päivän ajan) terveille vapaaehtoisille kabotsantinibin puhdistuma kasvoi (4,3-kertaiseksi) ja kabotsantinibin kerta-annoksen plasma-altistus väheni (AUC) 77 prosentilla. Siksi tulee välttää vahvojen CYP3A4:n induktorien (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali tai rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]) kroonista annostusta kabotsantinibin kanssa.

Kabotsantinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kabotsantinibin vaikutusta ehkäisevien steroidien farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska ehkäisevän vaikutuksen ennallaan pysymistä ei voida taata, suositellaan lisäehkäisyä, kuten estemenetelmän, käyttöä.

P-glykoproteiinin substraatit

Kabotsantinibi oli P-glykoproteiinin kuljetustoiminnan estäjä ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mutta ei substraatti kaksisuuntaisessa analyysijärjestelmässä, jossa käytettiin MDCK-MDR1-soluja. Siksi kabotsantinibilla saattaa olla potentiaali lisätä samanaikaisesti annettujen P-gp:n substraattien plasmapitoisuuksia. Potilaita pitää varoittaa P-gp:n substraattien (esim. feksofenadiini, aliskireeni, ambrisentaani, dabigatraani eteksilaatti, digoksiini, kolkisiini, maravirokki, posakonatsoli, ranolatsiini, saxagliptiini, sitagliptiini, talinololi, tolvaptaani) käytöstä, kun he saavat kabotsantinibihoitoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskautta kabotsantinibihoiton aikana. Kabotsantinibihoitoa saavien miespotilaiden naispuolisoina on neuvottava välttämään raskautta. Mies- ja naispotilaiden sekä heidän puolisoitensa on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Koska ehkäisytabletteja ei ehkä voida pitää "tehokkaana ehkäisymenetelmänä", niitä tulee käyttää yhdessä jonkun toisen menetelmän, kuten estemenetelmän kanssa (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Kabotsantinibia käyttävistä raskaana olevista naisista ei ole tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu alkio-sikiö- ja teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Kabotsantinibia ei tule käyttää raskauden aikana ellei naisen kliininen tila vaadi kabotsantinibihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö kabotsantinibi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Mahdollisen vahingollisen vaikutuksen takia äidin on lopetettava imetys kabotsantinibihoiton ajaksi ja vähintään neljän kuukauden ajaksi hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyydestä ei ole olemassa tietoja. Konventionaalisten turvallisuutta koskevien löydösten perusteella miesten ja naisten hedelmällisyys saattaa kompromisoitua kabotsantinibihoiton takia (ks. kohta 5.3). Sekä miehiä että naisia tulee neuvoa hakemaan ja harkitsemaan hedelmällisyysneuvontaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kabotsantinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittareaktioita, kuten väsymystä ja heikkoutta, on yhdistetty kabotsantinibiin. Siksi suositellaan varovaisuutta autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kaikkein yleisimmät kabotsantinibiin liittyvät vakavat haittavaikutukset ovat keuhkokuume, limakalvotulehdus, hypokalsemia, nielemishäiriö, kuivuminen, keuhkoembolia ja korkea verenpaine. Kaikkein yleisimmän esiintyviä kaikenasteisia (esiintyivät vähintään 20 prosentilla potilaista) haittavaikutuksia olivat ripuli, palmoplantaarinen erytrodysestesia, painon lasku, vähentynyt ruokahalu, pahoinvointi, uupumus, makuaistin häiriö, hiusten värin muutokset, korkea verenpaine, suutulehdus, ummetus, oksentelu, limakalvontulehdus, voimattomuus (astenia) ja puhehäiriö (dysfonia).

Kaikkein yleisimmät laboratorioarvojen poikkeamat olivat aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuuden nousu, alaniiniaminotransferaasin (ALAT) pitoisuuden nousu, alkalisen fosfaatin (AFOS) pitoisuuden nousu, lymfopenia, hypokalsemia, neutropenia, trombosytopenia, hypofosfatemia, hypoalbumenia ja hyperbilirubinemia.

Haittavaikutusten yhteenveto taulukon muodossa

Haittavaikutukset on luetteloitu taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyssuokituksen mukaan. Esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin luokkiin ja ne määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssuokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kabotsantinibile raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		absessi (mukaan lukien sisäelimissä, ihossa, hampaassa), keuhkokuume, karvatuppitulehdus, sieninfektio (mukaan lukien iholla, suussa, sukuelimissä)	aspergilloosi
Umpieritys		kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	vähentynyt ruokahalu, hypokalsemia, hypofosfatemia, hyperbilirubinemia, hypoalbumenia	kuivuminen	
Psyykkiset häiriöt		ahdistuneisuus, masennus, sekavuustila	epänormaalit unet, delirium
Hermosto	makuhäiriö, päänsärky, huimaus	ääreisneuropatia, parestesia, makuaistin puuttuminen, vapina	ataksia, huomiokyvyn häiriö, hepaattinen enkefalopatia, tajunnan menetys, puhehäiriö, ohimenevä iskeeminen kohtaus, posteriorinen reversiibeli leukoenkefalopatia -oireyhtymä

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Silmät		näön hämärtyminen	kaihi, sidekalvontulehdus
Kuulo ja tasapainoelin		korvakipu, tinnitus	huonokuuloisuus
Sydän		eteisvärinä	angina pectoris, supraventrikulaarinen takykardia
Verisuonisto	kohonnut verenpaine	alhainen verenpaine, laskimotukos, kalpeus, ääreiselinten kylmyys	valtimoveritulppa
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	puhehäiriö, suun ja nielun kipu	fisteli muualla kuin ruoansulatuskanavassa (mukaan lukien henkitorven fisteli, pneumomediastinum, henki- ja ruokatorven välillä), keuhkoembolia, hengitystien verenvuoto (mukaan lukien keuhkossa, keuhkoputkessa, henkitorvessa), aspiraatiokeuhkokuume	ateleaktaasi, nielun turvotus, pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö	ripuli, pahoinvointi, suutulehdus, ummetus, oksentelu, vatsakipu, dysphagia, dyspepsia, glossodynia	ruoansulatuskanavan perforaatio, ruoansulatuskanavan verenvuoto, haimatulehdus, peräpukamat, anaalifissuura, peräaukon tulehdus, suupielten tulehdus	ruoansulatuskanavan fisteli, esofagiitti
Maksa ja sappi		sappikivitauti	
Iho ja ihonalainen kudos	palmoplantaarinen erythrodysestesia, hiusten värin muutokset, ihottuma, kuiva iho, hiustenlähtö, eryteema	hyperkeratoosi, akne, rakkula, epänormaali karvankasvu, ihon kesiminen, ihon hypopigmentaatio	ihohaava, telangiektasia
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, lihasspasmit	muskuloskeletaalinen rintakipu, leuan osteonekroosi	rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet		valkuaisvirtsaaisuus, dysuria, hematuria	akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat			kuukautisten puuttuminen, emättimen verenvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haita	väsytys, limakalvotulehdus, voimattomuus	heikentynyt haavan paraneminen, vilunväristykset, kasvojen turvotus,	kysta, kasvojen kipu, paikallinen turvotus

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Tutkimukset	painon lasku, seerumin ALAT-, ASAT- ja AFOS-arvon nousu, veren LDH-arvon nousu, veren TSH-arvon nousu, lymfopenia, neutropenia, trombosytopenia	veren kreatiniini-fosfokinaasi-arvon nousu, vähentynyt neutrofiilien määrä	lyhentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, eosinofiilien määrän kasvu, verihiutaleiden määrän kasvu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) normaalin pitoisuuden ylittävä arvo ensimmäisen annoksen jälkeen havaittiin 57 prosentilla kabotsantinibilla hoidetuista potilaista verrattuna 19 prosenttiin lumelääkettä saaneista potilaista (perusarvoista huolimatta). Yhdeksänkymmeneltäkahdelta prosentilta potilaista kabotsantinibiryhmässä oli aikaisemmin poistettu kilpirauhanen, ja 89 prosenttia käytti kilpirauhashormoneita ennen ensimmäistä annosta.

Syöpäpotilaille tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin Friderician menetelmällä korjatun QT-ajan (QTcF) 10 - 15 ms kasvu perusarvosta päivänä 29 (mutta ei päivänä 1) kabotsantinibihoidon (annoksella 140 mg kerran vuorokaudessa) aloituksen jälkeen. Tämä vaikutus ei liittynyt sydämen aaltomuodon morfologian muutokseen tai uusiin rytmeihin. Kellään kabotsantinibilla hoidetuista potilaista ei ollut QTcF-aika >500 ms.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kabotsantinibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa, eikä yliannostuksen mahdollisia oireita ole määritetty.

Epäillyssä yliannostustapauksessa kabotsantinibi tulee keskeyttää ja on ryhdyttävä antamaan tukihoitoa. Aineenvaihduntaan liittyviä kliinisiä laboratorioparametreja pitää seurata vähintään viikoittain tai sopivaksi katsotulla aikavälillä mahdollisten muutosten suuntauksen arvioimiseksi. Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia on hoidettava oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: **ei vielä määritetty.**

Vaikutusmekanismi

Kabotsantinibi on pieni molekyyli, joka estää useita tuumorin kasvuun angiogeneesiin, patologiseen luun uudelleenmuodostumista sekä syövän metastaattiseen etenemiseen yhdistettyjä reseptorityrosiinikinaaseja (RTK). Kabotsantinibia arvioitiin sen estokyvyn suhteen useita kinaaseja vastaan, ja se tunnistettiin MET- (hepatosyyttien kasvutekijän reseptoriproteiini) ja VEGF-reseptorien (verisuonen endoteelinen kasvutekijä) estäjäksi. Lisäksi kabotsantinibi estää muita tyrosiinikinaaseja,

mukaan lukien RET:ä, GAS6-reseptoria (AXL), kantasolutekijän reseptoria (KIT) ja fms-kaltaista tyrosiinikinaasi-3:a (FLT3).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kabotsantinibi osoitti kykyä tuumorin kasvun annoksesta riippuvaan estoon, tuumorin regressioon, ja/tai se esti metastaasointia useissa prekliinisissä kasvainmalleissa.

Kabotsantinibin teho on havaittu medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli RET:n villi tai mutatoitunut tyyppi

Medullaarisen kilpirauhassyövän kliiniset tiedot

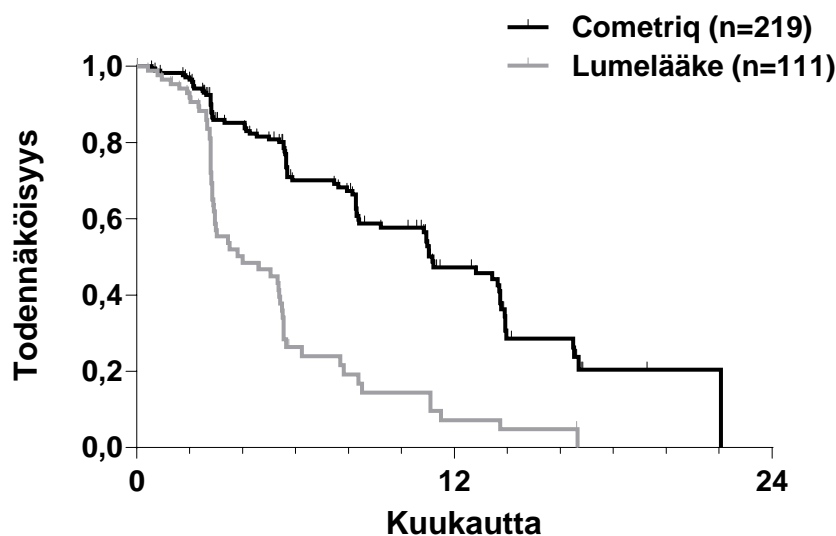
Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa kabotsantinibia (N = 219) verrattiin lumelääkkeeseen (N = 111), suoritettiin potilaille, joiden paikallisesti edennyttä tai metastaattista medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa ei voitu poistaa leikkauksella, ja joilla oli dokumentoitu taudin radiologinen eteneminen 14 kuukauden aikana ennen tutkimukseen osallistumista. Ensisijaisena tavoitteena oli verrata etenemisvapaan elinajan (PFS) pitenemistä kabotsantinibia saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. Toissijaisina tavoitteina oli verrata yleistä hoitovastetta (ORR) ja kokonaiseloonjäämistä (OS). Keskitettyä, riippumatonta, sokkoutettua kuvantamistietojen arviointia käytettiin etenemisvapaan elinajan (PFS) ja yleisen hoitovasteen (ORR) arviointiin. Potilaita hoidettiin taudin etenemiseen asti tai kunnes ilmeni sietämätöntä toksisuutta.

Keskitettyyn RECIST-kriteeristön arvioon perustuvat PFS-analyysin tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevän eron etenemisvapaan elinajan kestossa kabotsantinibilla lumelääkkeeseen verrattuna: keskimääräinen kesto oli 11,2 kuukautta kabotsantinibiryhmän potilailla verrattuna 4,0 kuukauteen lumelääkeryhmän potilailla (stratifioitu riskisuhde [HR] = 0,28; 95% luottamusväli: 0,19, 0,40; $p < 0.0001$; Kuva 1). Etenemisvapaan elinajan tulokset olivat yhtäpitäviä kaikissa arvioituissa perustieto- ja väestöalaryhmissä, mukaan lukien aikaisempaa hoitoa tyrosiinikinaasin estäjillä saaneet (joka on saattanut koostua lääkaineista, joiden kohteena oli anti-angiogeneesiin liittyvät signaalireitit), RET-mutaatiostatuksen omaavat (mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut dokumentoitu olevan RET-mutaatioita), aikaisemman syöpälääkitys- tai sädehoitostatuksen omaavat tai potilaat, joilla oli luumetastaaseja.

Yleinen hoitovaste (ORR) oli 27,9% kabotsantinibiryhmän potilailla ja 0% lumelääkeryhmän potilailla ($p < 0.0001$; Taulukko 2). Objektiiivisen vasteen keskimääräinen kesto oli 14,6 kuukautta (95% luottamusväli: 11,1, 17,5) kabotsantinibiryhmän potilailla.

Kokonaiseloonjäämisestä (OS) suoritettu hallinnollinen välianalyysi, mukaan lukien 75% lopulliseen analyysiin vaadittavasta kuolleiden kokonaismäärästä, osoitti suuntauksen kokonaiseloonjäämisen pitenemiseen kabotsantinibiryhmän potilailla lumelääkkeeseen verrattuna: stratifioitu riskisuhde (95% luottamusväli) 0,83 (0,60, 1,14); mediaani (kuukautta) 26,0 kabotsantinibi vs. 20,3 lumelääke.

Kuva 1: Kaplan Meier-käyrä etenemismvapaasta elinajasta



Riskipotilaiden määrä								
Kuukausi	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Lumelääke	111	35	11	6	3	2	0	0

Taulukko 2: Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista löydöksistä

	Kabotsantinibi	Lumelääke
Keskimääräinen etenemismvapaa elinaika	11,2 kuukautta	4,0 kuukautta
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Keskimääräinen kokonaiseloonjääminen	26,0 kuukautta	20,3 kuukautta
	HR: 0,83 (0,60, 1,14)	
Yleinen hoitovaste^a (95%:n luottamusväli)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Vasteen kesto; mediaani (95%:n luottamusväli)	14,6 kuukautta (11,1, 17,5)	N/A
Taudin hallinta^b (95%:n luottamusväli)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Kalsitoniini-vaste^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
CEA-vaste^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Hoitovaste = täydelliset + osittaiset vasteet

^b Taudin hallinta = stabiili tauti + yleinen hoitovaste

^c Sisältää potilaat, joiden vaste voitiin mitata

RET-mutaatiostatus

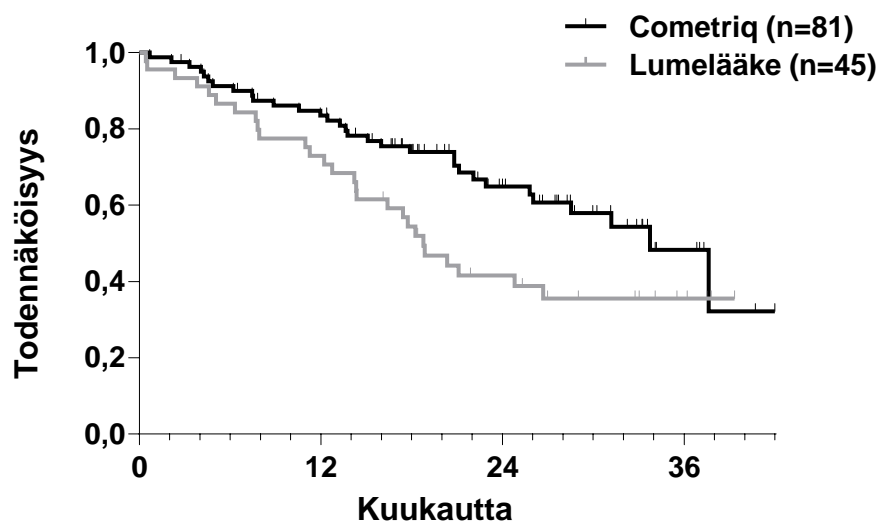
Riittävästi tietoa mutaatiostatuksen määrittämiseksi saatiin 215 potilaasta, joista 78,6% (n=169) luokiteltiin *RET*-mutaatioposiivisiksi ja 21,4% (n=46) luokiteltiin *RET*-mutaationegatiivisiksi. Lisäksi 115 potilaalla *RET*-mutaatiostatus ei voitu määrittää tai se oli epäselvä. Kaikilla kolmella

ryhmällä etenemisvapaa elinaika pitenee kabotsantinibiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (riskisuhde 0,23 *RET*-mutaatiopositiivisella, 0,53 *RET*-mutaationegatiivisella ja 0,30 tuntemattomalla alaryhmällä). Näissä alaryhmissä mitatut objektiiviset vasteet sopivat yleisesti yhteen etenemisvapaan elinajan tulosten kanssa, jolloin *RET*-mutaatiopositiivisella ryhmällä oli 32%:n, *RET*-mutaationegatiivisella ryhmällä 22%:n ja tuntemattomalla alaryhmällä 25%:n tuumorivaste.

Geneettinen lisäanalyysi osoitti, että pienillä osalla potilaita oli somaattisia tuumorimutaatioita *HRAS*-, *KRAS*- tai *NRAS*-geeneissä. Näillä potilailla (n=16) todettiin merkitsevää etenemisvapaan elinajan pitenemistä (riskisuhde 0,15) ja 31%:n objektiivinen hoitovaste. *RET*-mutaationegatiivisilla potilailla, joilla ei ollut todisteita RAS-mutaatiosta (n=33), todettiin etenemisvapaan elinajan pitenemistä (riskisuhde 0,87) ja pienempi 18%:n hoitovaste mutaation omaaviin alaryhmiin verrattuna.

Etenemisvapaan elinajan pitenemisen ja kokonaiseloonjäämisen merkittävän paranemisen (riskisuhde 0,53, p=0.0179) suhde on osoitettu vain *RET* M918T-mutaatiopositiivisten potilaiden alaryhmässä (n=81/219 kabotsantinibiryhmä). Kokonaiseloonjäämistä ei ole vielä analysoitu muissa *RET*- ja/tai RAS-mutaation alaryhmissä.

Kuva 2. Kaplan-Meier-analyysi kokonaiseloonjäämisestä potilailla, joilla on *RET* M918T-mutaatio



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset kabotsantinibin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien pahanlaatuisen kiinteän kasvaimen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun kabotsantinibin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 - 5 tuntia annoksen jälkeen.

Toistuva kabotsantinibin annostus annoksella 140 mg 19 vuorokauden ajan sai aikaan noin 4-kertaisesta 5-kertaiseen kabotsantinibin keskimääräisen kertymisen (AUC-käyrään perustuen) verrattuna kerta-annokseen; vakaa tila saavutetaan suunnilleen 15. päivänä.

Runsaasti rasvaa sisältävä aterian nosta C_{\max} - ja AUC-arvoja (C_{\max} 41% ja AUC 57%) suhteessa paastamiseen terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin yksi 140 mg:n kabotsantinibiannos. Tarkasta ruoan vaikutuksesta ei ole olemassa tietoja, kun ruoka nautitaan 1 tunti kabotsantinibin ottamisen jälkeen.

Jakautuminen

Kabotsantinibi sitoutuu suuressa määrin proteiiniin *in vitro* ihmisen plasmassa ($\geq 99.7\%$). Populaatiofarmakokineettisen mallin (PK-malli) perusteella jakautumistilavuus (V/F) on noin 349 l (SE: $\pm 2,73\%$).

Biotransformaatio

Kabotsantinibi metaboloituu *in vivo*. Neljä metaboliittia esiintyi plasmassa altistuksella (AUC), joka oli suurempi kuin 10% emoyhdiste: XL184-N-oksidi, XL184:n amidin jakautumistuote, XL184:n monohydroksisulfaatti ja 6-desmetyyliamidin jakautumistuote sulfaatti. Kahdesta konjugoimattomasta metaboliitista (XL184-N-oksidi ja XL184:n amidin hajoamistuote), joilla on $<1\%$ emoyhdisteen kabotsantinibin kohdistetun kinaasin estopotentialista, kumpikin edustaa $<10\%$ lääkkeeseen liittyvästä plasman kokonaisaltistuksesta.

Kabotsantinibi on CYP3A4:n substraatti *in vitro*, koska CYP3A4:n neutraloiva vasta-aine esti metaboliitin XL184 N-oksidin muodostumista >80 prosentilla NADPH:n katalysoimassa ihmisen maksan mirosomaalien inkubaatioissa; sitä vastoin CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n ja CYP2E1:n neutraloivilla vasta-aineilla ei ollut vaikutusta kabotsantinibin metaboliittien muodostumiseen. CYP2C9:n neutraloivalla vasta-aineella oli vähäinen vaikutus kabotsantinibin metaboliitin muodostumiseen (eli $<20\%$ vähemmän).

Eliminaatio

Kabotsantinibin puoliintumisaika plasmassa terveille vapaaehtoisille suoritetuissa kerta-annostuskokeissa on noin 120 tuntia. Keskimääräinen puhdistuma (CL/F) vakaassa tilassa syöpäpotilailla oli arviolta 4,4 l/h populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Terveille vapaaehtoisille annetun ^{14}C -merkityn kabotsantinibin kerta-annoksen jälkeen saatiin takaisin 48 päivän keräysjakson jälkeen noin 81% annetusta radioaktiivisesta kokonaisannoksesta, jolloin 54% saatiin takaisin ulosteesta ja 27% virtsasta.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Munuaisten vajaatoiminta

Eroavuutta farmakokinetiikassa munuaisten vajaatoiminnassa ei voida sulkea pois, koska tietoja tästä ryhmästä ei ole vielä saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Eroavuutta farmakokinetiikassa maksan vajaatoiminnassa ei voida sulkea pois, koska tietoja tästä ryhmästä ei ole vielä saatavilla.

Rotu

Ei ole saatavilla tietoja, joiden perusteella eroavuutta farmakokinetiikassa rodun perusteella voitaisiin määrittää.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä:

Rotilla ja koirilla korkeintaan 6 kuukautta kestävässä toistuvan annoksen toksisuututkimuksissa toksisuuden kohde-elimet olivat ruoansulatuskanava, luuydin, imukudokset, munuaiset, lisämunuais- ja sukuelinten tiehyeiden kudokset. Näiden löydösten altistumistaso, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL), oli aiotulla terapeutisella annoksella ihmisen kliinisen altistuksen alapuolella.

Kabotsantinibilla ei esiintynyt mutageenista tai klastogeenista potentiaalia normaaleissa geenitoksisuuden analyysisarjoissa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Metaboliittien toksisuutta arvioivia tutkimuksia ei ole saatu päätökseen.

Hedelmällisyystutkimukset rotilla ovat osoittaneet uroksen ja naaraksen hedelmällisyyden heikkenemistä. Lisäksi epänormaalin niukkaa siittiöntuotantoa havaittiin uroskoirilla altistustasolla, joka oli aiotulla terapeutisella annoksella ihmisen kliinisen altistuksen alapuolella.

Alkion-sikiön kehitystutkimuksia tehtiin rotilla ja kaneilla. Rotilla kabotsantinibi aiheutti sikiön menetyksen kiinnittymisen jälkeen, sikiön edeeman, huulihalkion/ristihuulen, ihon aplasian ja sykkyräisen tai alkeellisen hännän. Kaneilla kabotsantinibi aiheutti muutoksia sikiön pehmytkudoksissa (pienempi pernan koko, pieni tai puuttuva keuhkon keskilohko) ja lisääntyneen täydellisten epämuodostumien esiintyvyyden. Alkio-sikiötoksisuuden ja teratogeenisten löydösten altistustaso, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL), oli aiotulla terapeutisella annoksella ihmisen kliinisen altistuksen alapuolella.

Nuorilla rotilla (verrattavissa yli 2-vuotiaisiin lapsipotilaisiin), joille annettiin kabotsantinibia, esiintyi valkosolujen määrän suurenemisparametreja, heikentynyttä hematopoiesia, puberteetti-ikäisen/kypsymättömän naaraksen sukupuolielimiä (ilman hidastunutta emättimen aukeamista), hampaiden epämuodostumia, alentunutta luun mineraalipitoisuutta ja -tiheyttä, maksan pigmentaatiota ja sappitiehyeen hyperplasiaa. Kohdussa/munasarjoissa esiintyneet löydökset ja heikentynyt hematopoiesi näyttivät olevan ohimeneviä, kun taas luun parametrien ja maksan pigmentaation vaikutukset olivat pysyviä. Arvioita ei ole tehty nuorille rotille (verrattavissa alle 2-vuotiaisiin lapsipotilaisiin).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Natriumtärkkelysglykolaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Steariinihappo

Kapselin kuori

Gelatiini
Musta rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PE/PCTFE-Al-läpipainopakkaus foliotaustalla, suljettu toiseen lämpösuljettuun pahvipakkaukseen.

Pahvilla varustetut läpipainopakkaukset sisältävät:

21 x 20 mg kapselia (60 mg/vuorokausi -annos 7:n päivän ajaksi)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/890/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMETRIQ 20 mg kovat kapselit
COMETRIQ 80 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää kabotsantinibi (*S*)-malaattia, joka vastaa 20 mg tai 80 mg kabotsantinibia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kovat kapselit ovat harmaita ja kapselin runkoon on painettu mustalla merkintä “XL184 20mg”. Kapseli sisältää melkein valkoista tai valkoista jauhetta.

Kovat kapselit ovat oransseja ja kapselin runkoon on painettu mustalla merkintä “XL184 80mg”. Kapseli sisältää melkein valkoista tai valkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

COMETRIQ on tarkoitettu progressiivisen, medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoitoon aikuispotilaille, joiden paikallisesti edennyttä tai metastoittavaa syöpää ei voida poistaa leikkauksella.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla RET-mutaation (Rearranged during Transfection) statusta ei tunneta tai se on negatiivinen, on otettava huomioon mahdollinen pienempi hyöty ennen yksilöllistä hoitopäätöstä (katso tärkeää tietoa kohdista 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

COMETRIQ-hoito tulee aloittaa syövän hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden antamiseen perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun COMETRIQ-annos on 140 mg kerran vuorokaudessa, jolloin otetaan yksi 80 mg oranssi kapseli ja kolme 20 mg harmaata kapselia. Hoitoa pitää jatkaa siihen saakka, kunnes potilas ei enää kliinisesti hyödy hoidosta tai kunnes ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä.

On odotettavissa, että huomattava osa COMETRIQ-valmisteella hoidetuista potilaista tarvitsee yhden tai useamman annoksen säätämisen (pienentämisen ja/tai keskeytyksen) toksisuuden takia. Tästä syystä potilaita pitää seurata huolellisesti ensimmäisen kahdeksan hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.4).

Lääkkeen epäillyjen haittavaikutusten hoito saattaa vaatia COMETRIQ-hoidon tilapäistä keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä. Kun annoksen pienentäminen on tarpeellista, suositellaan sen pienentämistä 100 mg:aan vuorokaudessa, joka otetaan yhtenä 80 mg:n oranssina

kapselina ja yhtenä 20 mg:n harmaana kapselina, ja sen jälkeen 60 mg:aan vuorokaudessa, joka otetaan kolmena 20 mg:n harmaana kapselina.

Annoksen keskeyttämisiä suositellaan CTCAE-kriteerien mukaisen asteen 3 tai sitä korkeampien toksisuuksien hoitoon taikka sietämättömien asteen 2 toksisuuksien hoitoon.

Annoksen pienentämisiä suositellaan tapauksissa, jotka jatkuessaan voivat kehittyä vakaviksi tai sietämättömiksi.

Koska useimmat tapahtumat voivat esiintyä hoitokuurin aikaisessa vaiheessa, pitää lääkärin arvioida potilas huolellisesti ensimmäisen kahdeksan hoitoviikon aikana määrittääkseen, ovatko annoksen muuttamiset tarpeellisia. Yleensä aikaisessa vaiheessa esiintyviä tapahtumia ovat hypokalsemia, hypokalemia, trombosytopenia, hypertensio, palmoplantaarinen erytrodysestesie (kämmenten ja jalkapohjien oireyhtymä) sekä ruoansulatuselimistön tapahtumat (vatsakipu tai suukipu, limakalvotulehdus, ummetus, ripuli, oksentelu).

Joidenkin vakavien haittareaktioiden (kuten ruoansulatuskanavan fisteli) esiintyminen saattaa olla riippuvainen kumulatiivisesta annoksesta ja ilmetä hoidon myöhemmässä vaiheessa.

Jos potilaalta jää väliin yksi annos, ei väliin jäänyttä annosta pidä ottaa, jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia.

Samanaikaiset lääkevalmisteet

Varovaisuutta pitää noudattaa käytettäessä samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, ja sellaisten lääkevalmisteiden kroonista käyttöä tulee välttää, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Tulisi harkita sellaisen vaihtoehdoisen samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteiden valintaa, jolla ei ole potentiaalia tai jolla on vain vähän potentiaalia indusoida tai estää CYP3A4:tä.

Iäkkäät potilaat

Erityistä annoksen muuttamista ei suositella käytettäessä kabotsantinibia iäkkäimmille henkilöille (≥ 65 -vuotiaat). Suuntaus vakavien haittavaikutusten ilmenemisen lisääntymiseen on kuitenkin havaittu 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Rotu

Kabotsantinibista on vain vähän kokemusta potilailla, jotka eivät ole valkoisia.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kabotsantinibia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Kabotsantinibia ei suositella käytettäväksi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska on olemassa rajallisesti tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista, eikä turvallisuutta ja tehoa ole varmistettu.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kabotsantinibia ei suositella käytettäväksi potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, koska on olemassa rajallisesti tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista, eikä turvallisuutta ja tehoa ole varmistettu.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajallisesti tietoja. Erityisiä annostussuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Kabotsantinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kapselit tulee niellä kokonaisina eikä niitä saa avata. Potilaita pitää neuvoa olemaan syömättä ainakin 2 tuntia ennen COMETRIQ-valmisteen ottamista ja 1 tunti sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annoksen pienentämistä esiintyi 79 prosentilla ja annoksen keskeyttämistä 72 prosentilla kabotsantinibilla hoidetuista potilaista keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa. Kaksi annoksen vähennystä tarvittiin 41 prosentilla potilaista. Keskimääräinen aika ensimmäiseen annoksen vähentämiseen oli 43 päivää ja ensimmäiseen annoksen keskeyttämiseen oli 33 päivää. Tämän vuoksi potilaiden huolellista seurantaa suositellaan ensimmäisen kahdeksan hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.2).

Perforaatiot, fistelit ja vatsan sisäiset absessit

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu vakavia ruoansulatuskanavan perforaatioita ja fisteleitä, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, sekä vatsan sisäisiä absesseja. Ennen kabotsantinibihoidon aloittamista on arvioitava huolellisesti hiljattain sädehoitoa saaneet potilaat, potilaat, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus (esim. Crohnin tauti, haavainen paksusuolen tulehdus, peritoniitti tai divertikuliitti) tai joilla on kasvaimen infiltraatio henkitorveen tai keuhkoputkiin tai ruokatorveen sekä potilaat, joilla on komplikaatioita aiemmasta ruoansulatuskanavan kirurgiasta (varsinkin liittyen hitaaseen tai epätäydelliseen paranemiseen) tai aiemmasta rintakehän (mukaan lukien välikarsinan) alueen sädehoidosta. Hoidon aloituksen jälkeen tulee potilaita tarkkailla huolella perforaatioiden ja fisteleiden oireiden havaitsemiseksi. Muualla kuin ruoansulatuskanavassa oleva fisteli tulee sulkea pois asianmukaisesti tapauksissa, joissa hoitoa aloitettaessa ilmenee suutulehdus. Kabotsantinibi pitää keskeyttää potilailla, joilla ilmenee ruoansulatuskanavan perforaatio tai fisteli taikka muu kuin ruoansulatuskanavan fisteli.

Tromboemboliset tapahtumat

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu laskimoiden ja valtimoiden tromboembolisia tapahtumia. Kabotsantinibia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on riski saada näitä tapahtumia, tai joilla on ollut niitä aiemmin. Kabotsantinibi pitää lopettaa potilailla, joille kehittyy akuutti sydäninfarkti tai jokin muu kliinisesti merkittävä valtimotromboembolinen komplikaatio.

Verenvuoto

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu verenvuotoa. Potilaat, joilla on ennen hoidon aloittamista todisteita kasvaimen leviämisestä henkitorveen tai keuhkoputkiin tai aikaisemmin todettu veriyskä, pitää arvioida huolellisesti ennen kabotsantinibihoidon aloittamista. Kabotsantinibia ei pidä antaa potilaille, joilla on vakava verenvuoto tai joilla on hiljattain ollut veriyskä.

Haavakomplikaatiot

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu haavakomplikaatioita. Kabotsantinibihoito tulee mahdollisuuksien mukaan lopettaa vähintään 28 vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta. Päätöksen kabotsantinibihoidon jatkamisesta tulee perustua kliiniseen arviointiin haavan riittävästä paranemisesta. Kabotsantinibi pitää keskeyttää potilailla, joiden haavan paranemiseen liittyy lääketieteellisiä toimenpiteitä vaativia komplikaatioita.

Kohonnut verenpaine

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu kohonnutta verenpainetta. Kaikkia potilaita tulee seurata kohonneen verenpaineen varalta ja heitä on hoidettava tarpeen mukaan normaalilla antihypertensiivisellä lääkityksellä. Mikäli verenpaine on jatkuvasti koholla verenpainetta alentavasta hoidosta huolimatta, pitää kabotsantinibin annosta pienentää. Kabotsantinibi pitää keskeyttää, jos kohonnut verenpaine on vakava ja jatkuu huolimatta verenpainetta alentavasta lääkityksestä ja

kabotsantinibin annoksen pienentämisestä. Hypertensiivisen kriisin tapauksessa on kabotsantinibihoito keskeytettävä.

Osteonekroosi

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu leuan osteonekroositapahtumia. Suu pitää tarkastaa ennen kabotsantinibin aloittamista ja säännöllisesti kabotsantinibihoidon aikana. Potilaita tulee neuvoa suun hygienian suhteen. Invasiivisten hammastointenpiteiden kohdalla kabotsantinibihoidosta tulee pidättäytyä mahdollisuuksien mukaan vähintään 28 vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta. Varovaisuutta pitää noudattaa potilailla, jotka saavat leuan osteonekroosiin liittyviä lääkkeitä, kuten bisfosfonaatteja. Kabotsantinibi keskeytetään potilailla, joilla esiintyy leuan osteonekroosia.

Palmoplantaarinen erytrodysestesia

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu palmoplantaarista erytrodysestesiaa (kämmenten ja jalkapohjien oireyhtymää). Jos palmoplantaarinen erytrodysestesia on vaikea, kabotsantinibihoidon keskeyttämistä on harkittava. Kabotsantinibi pitää aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, kun palmoplantaarinen erytrodysestesia on parantunut asteeseen 1.

Valkuaisvirtsaus

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu valkuaisvirtsaus. Virtsan valkuaispitoisuutta pitää seurata säännöllisesti kabotsantinibihoidon aikana. Kabotsantinibi pitää keskeyttää potilailla, joille kehittyy nefroottinen oireyhtymä.

Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia -oireyhtymä

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatia -oireyhtymää (RPLS), joka tunnetaan myös posteriorisena reversiibelinä enkefalopatia -oireyhtymänä (PRES). Kabotsantinibihoito pitää keskeyttää potilailla, joilla on RPLS-oireyhtymä.

Pidentynyt QT-aika

Kabotsantinibia pitää käyttää varoen sellaisilla potilailla, joilla on aikaisemmin esiintynyt QT-ajan pidentymistä, jotka käyttävät rytmihäiriölääkkeitä, tai joilla on olennainen aikaisemmin todettu sydänsairaus, bradykardia tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Kabotsantinibia käytettäessä tulee harkita säännöllistä seuranta hoidon aikana EKG-mittauksilla ja elektrolyyttien määrittämisillä (seerumin kalsium, kalium ja magnesium). Samanaikaista hoitoa vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa, joka saattaa lisätä kabotsantinibin plasmapitoisuuksia, on käytettävä varoen.

CYP3A4:n induktorit ja estäjät

Kabotsantinibi on CYP3A4:n substraatti. Samanaikainen kabotsantinibin anto voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin kanssa aiheutti kabotsantinibin plasma-altistuksen lisääntymistä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kabotsantinibia sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Kabotsantinibin anto samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n induktorin rifampisiin kanssa aiheutti kabotsantinibin plasma-altistuksen vähenemistä. Tästä syystä kabotsantinibin kanssa pitää välttää sellaisten lääkkeiden kroonista antoa, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreja. (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)

P-glykoproteiinin substraattit

Kabotsantinibi oli P-glykoproteiinin (P-gp) kuljetustoiminnan estäjä ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mutta ei substraatti kaksisuuntaisessa analyysijärjestelmässä, jossa käytettiin MDCK-MDR1-soluja. Tästä syystä kabotsantinibilla saattaa olla potentiaalia lisätä samanaikaisesti annettujen P-gp:n substraattien plasmapitoisuuksia. Potilaita pitää varoittaa P-gp:n substraattien (esim. feksofenadiini, aliskireeni, ambrisentaani, dabigatraani eteksilaatti, digoksiini, kolkisiini, maravirokki, posakonatsoli, ranolatsiini, saxagliptiini, sitagliptiini, talinololi, tolvaptaani) käytöstä, kun he saavat kabotsantinibihoitoa.

Protonipumpun estäjät

Protonipumpun estäjien vaikutusta kabotsantinibin imeytymiseen ruoansulatuskanavassa ei ole määritetty. Kabotsantinibilla on osoitettu olevan pH-riippuvaista liukoisuutta; siksi kabotsantinibin samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa saattaa vähentää potilaan altistusta

kabotsantinibile. Tästä johtuen samanaikaista käyttöä näihin terapeuttisiin luokkiin kuuluvien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kabotsantinibiin

CYP3A4:n estäjät ja induktorit

Annettaessa voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia (400 mg vuorokaudessa 27 päivän ajan) terveille vapaaehtoisille kabotsantinibin puhdistuma väheni (29 prosentilla) ja kabotsantinibin kerta-annoksen plasma-altistus lisääntyi (AUC) 38 prosentilla. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ritonaviiri, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, greippimehu) samanaikaiseen käyttöön kabotsantinibin kanssa pitää suhtautua varoen.

Annettaessa voimakasta CYP3A4:n induktoria rifampisiinia (600 mg vuorokaudessa 31 päivän ajan) terveille vapaaehtoisille kabotsantinibin puhdistuma kasvoi (4,3-kertaiseksi) ja kabotsantinibin kerta-annoksen plasma-altistus väheni (AUC) 77 prosentilla. Siksi tulee välttää vahvojen CYP3A4:n induktorien (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali tai rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]) kroonista annostusta kabotsantinibin kanssa.

Kabotsantinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kabotsantinibin vaikutusta ehkäisevien steroidien farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska ehkäisevän vaikutuksen ennallaan pysymistä ei voida taata, suositellaan lisäehkäisyä, kuten estemenetelmän, käyttöä.

P-glykoproteiinin substraatit

Kabotsantinibi oli P-glykoproteiinin kuljetustoiminnan estäjä ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mutta ei substraatti kaksisuuntaisessa analyysijärjestelmässä, jossa käytettiin MDCK-MDR1-soluja. Siksi kabotsantinibilla saattaa olla potentiaali lisätä samanaikaisesti annettujen P-gp:n substraattien plasmapitoisuuksia. Potilaita pitää varoittaa P-gp:n substraattien (esim. feksofenadiini, aliskireeni, ambrisentaani, dabigatraani eteksilaatti, digoksiini, kolkisiini, maravirokki, posakonatsoli, ranolatsiini, saxagliptiini, sitagliptiini, talinololi, tolvaptaani) käytöstä, kun he saavat kabotsantinibihoitoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskautta kabotsantinibihoiton aikana. Kabotsantinibihoitoa saavien miespotilaiden naispuolisoina on neuvottava välttämään raskautta. Mies- ja naispotilaiden sekä heidän puolisoitensa on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Koska ehkäisytabletteja ei ehkä voida pitää "tehokkaana ehkäisymenetelmänä", niitä tulee käyttää yhdessä jonkun toisen menetelmän, kuten estemenetelmän kanssa (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Kabotsantinibia käyttävistä raskaana olevista naisista ei ole tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu alkio-sikiö- ja teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Kabotsantinibia ei tule käyttää raskauden aikana ellei naisen kliininen tila vaadi kabotsantinibihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö kabotsantinibi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Mahdollisen vahingollisen vaikutuksen takia äidin on lopetettava imetys kabotsantinibihoiton ajaksi ja vähintään neljän kuukauden ajaksi hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyydestä ei ole olemassa tietoja. Konventionaalisten turvallisuutta koskevien löydösten perusteella miesten ja naisten hedelmällisyys saattaa kompromisoitua kabotsantinibihoiton

takia (ks. kohta 5.3). Sekä miehiä että naisia tulee neuvoa hakemaan ja harkitsemaan hedelmällisyysneuvontaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kabotsantinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittareaktioita, kuten väsymystä ja heikkoutta, on yhdistetty kabotsantinibiin. Siksi suositellaan varovaisuutta autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kaikkein yleisimmät kabotsantinibiin liittyvät vakavat haittavaikutukset ovat keuhkokuume, limakalvotulehdus, hypokalsemia, nielemishäiriö, kuivuminen, keuhkoembolia ja korkea verenpaine. Kaikkein yleisimmän esiintyvien kaikenasteisia (esiintyvät vähintään 20 prosentilla potilaista) haittavaikutuksia olivat ripuli, palmoplantaarinen erytrodysestesia, painon lasku, vähentynyt ruokahalu, pahoinvointi, uupumus, makuaistin häiriö, hiusten värin muutokset, korkea verenpaine, suutulehdus, ummetus, oksentelu, limakalvontulehdus, voimattomuus (astenia) ja puhehäiriö (dysfonia).

Kaikkein yleisimmät laboratorioarvojen poikkeamat olivat aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuuden nousu, alaniiniaminotransferaasin (ALAT) pitoisuuden nousu, alkalisen fosfaatin (AFOS) pitoisuuden nousu, lymfopenia, hypokalsemia, neutropenia, trombosytopenia, hypofosfatemia, hypoalbumenia ja hyperbilirubinemia.

Haittavaikutusten yhteenveto taulukon muodossa

Haittavaikutukset on luetteloitu taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaan. Esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin luokkiin ja ne määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kabotsantinibile raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		absessi (mukaan lukien sisäelimissä, ihossa, hampaassa), keuhkokuume, karvatuppitulehdus, sieninfektio (mukaan lukien iholla, suussa, sukuelimissä)	aspergilloosi
Umpieritys		kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	vähentynyt ruokahalu, hypokalsemia, hypofosfatemia, hyperbilirubinemia, hypoalbumenia	kuivuminen	
Psyykkiset häiriöt		ahdistuneisuus, masennus, sekavuustila	epänormaalit unet, delirium

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto	makuhäiriö, päänsärky, huimaus	ääreisneuropatia, parestesia, makuaistin puuttuminen, vapina	ataksia, huomiokyvyn häiriö, hepaattinen enkefalopatia, tajunnan menetys, puhehäiriö, ohimenevä iskeeminen kohtaus, posteriorinen reversiibeli leukoenkefalopatia -oireyhtymä
Silmät		näön hämärtyminen	kaihi, sidekalvontulehdus
Kuulo ja tasapainoelin		korvakipu, tinnitus	huonokuuloisuus
Sydän		eteisvärinä	angina pectoris, supraventrikulaarinen takykardia
Verisuonisto	kohonnut verenpaine	alhainen verenpaine, laskimotukos, kalpeus, ääreiselinten kylmyys	valtimoveritulppa
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	puhehäiriö, suun ja nielun kipu	fisteli muualla kuin ruoansulatuskanavassa (mukaan lukien henkitorven fisteli, pneumomediastinum, henki- ja ruokatorven välillä), keuhkoembolia, hengitystien verenvuoto (mukaan lukien keuhkossa, keuhkoputkessa, henkitorvessa), aspiraatiokeuhkokuume	ateleaktaasi, nielun turvotus, pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö	ripuli, pahoinvointi, suutulehdus, ummetus, oksentelu, vatsakipu, dysphagia, dyspepsia, glossodynia	ruoansulatuskanavan perforaatio, ruoansulatuskanavan verenvuoto, haimatulehdus, peräpukamat, anaalifissuura, peräaukon tulehdus, suupielten tulehdus	ruoansulatuskanavan fisteli, esofagiitti
Maksa ja sappi		sappikivitauti	
Iho ja ihonalainen kudokset	palmoplantaarinen erytrodysestesia, hiusten värin muutokset, ihottuma, kuiva iho, hiustenlähtö, eryteema	hyperkeratoosi, akne, rakkula, epänormaali karvankasvu, ihon kesiminen, ihon hypopigmentaatio	ihohaava, telangiektasia

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, lihasspasmit	muskuloskeetaalinen rintakipu, leuan osteonekroosi	rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet		valkuaisvirtsaisuus, dysuria, hematuria	akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat			kuukautisten puuttuminen, emättimen verenvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys, limakalvotulehdus, voimattomuus	heikentynyt haavan paraneminen, vilunväristykset, kasvojen turvotus,	kysta, kasvojen kipu, paikallinen turvotus
Tutkimukset	painon lasku, seerumin ALAT-, ASAT- ja AFOS-arvon nousu, veren LDH-arvon nousu, veren TSH-arvon nousu, lymfopenia, neutropenia, trombosytopenia	veren kreatiniini-fosfokinaasi-arvon nousu, vähentynyt neutrofiilien määrä	lyhentynyt aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika, eosinofiilien määrän kasvu, verihutaleiden määrän kasvu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) normaalin pitoisuuden ylittävä arvo ensimmäisen annoksen jälkeen havaittiin 57 prosentilla kabotsantinibilla hoidetuista potilaista verrattuna 19 prosenttiin lumelääkettä saaneista potilaista (perusarvoista huolimatta). Yhdeksänkymmeneltäkahdelta prosentilta potilaista kabotsantinibiryhmässä oli aikaisemmin poistettu kilpirauhanen, ja 89 prosenttia käytti kilpirauhashormoneita ennen ensimmäistä annosta.

Syöpäpotilaille tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin Friderician menetelmällä korjatun QT-ajan (QTcF) 10 - 15 ms kasvu perusarvosta päivänä 29 (mutta ei päivänä 1) kabotsantinibihoidon (annoksella 140 mg kerran vuorokaudessa) aloituksen jälkeen. Tämä vaikutus ei liittynyt sydämen aaltomuodon morfologian muutokseen tai uusiin rytmeihin. Kellään kabotsantinibilla hoidetuista potilaista ei ollut QTcF-aika >500 ms.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyötyhaitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kabotsantinibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa, eikä yliannostuksen mahdollisia oireita ole määritetty.

Epäillyssä yliannostustapauksessa kabotsantinibi tulee keskeyttää ja on ryhdyttävä antamaan tukihoitoa. Aineenvaihduntaan liittyviä kliinisiä laboratorioparametreja pitää seurata vähintään

viikoittain tai sopivaksi katsotulla aikavälillä mahdollisten muutosten suuntauksen arvioimiseksi. Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia on hoidettava oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: **ei vielä määriteltä.**

Vaikutusmekanismi

Kabotsantinibi on pieni molekyyli, joka estää useita tuumorin kasvuun angiogeneesiin, patologiseen luun uudelleenmuodostumista sekä syövän metastaattiseen etenemiseen yhdistettyjä reseptorityrosiinikinaaseja (RTK). Kabotsantinibia arvioitiin sen estokyvyn suhteen useita kinaaseja vastaan, ja se tunnistettiin MET- (hepatosyyttien kasvutekijän reseptoriproteiini) ja VEGF-reseptorien (verisuonen endoteelinen kasvutekijä) estäjäksi. Lisäksi kabotsantinibi estää muita tyrosiinikinaaseja, mukaan lukien RET:ä, GAS6-reseptoria (AXL), kantasolutekijän reseptoria (KIT) ja fms-kaltaista tyrosiinikinaasi-3:a (FLT3).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kabotsantinibi osoitti kykyä tuumorin kasvun annoksesta riippuvaan estoon, tuumorin regressioon, ja/tai se esti metastaasointia useissa prekliinisissä kasvainmalleissa.

Kabotsantinibin teho on havaittu medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli RET:n villi tai mutatoitunut tyyppi.

Medullaarisen kilpirauhassyövän kliiniset tiedot

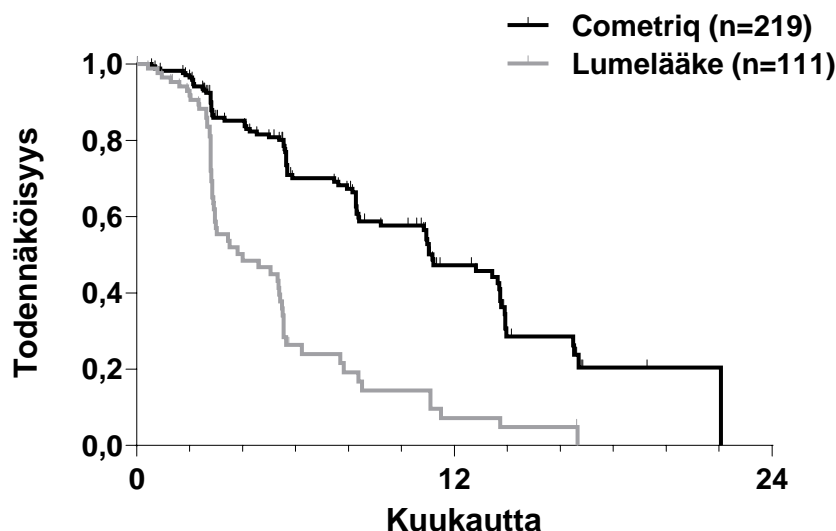
Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa kabotsantinibia (N = 219) verrattiin lumelääkkeeseen (N = 111), suoritettiin potilaille, joiden paikallisesti edennyttä tai metastaattista medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa ei voitu poistaa leikkauksella, ja joilla oli dokumentoitu taudin radiologinen eteneminen 14 kuukauden aikana ennen tutkimukseen osallistumista. Ensisijaisena tavoitteena oli verrata etenemisvapaan elinajan (PFS) pitenemistä kabotsantinibia saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. Toissijaisina tavoitteina oli verrata yleistä hoitovastetta (ORR) ja kokonaiseloonjäämistä (OS). Keskitettyä, riippumatonta, sokkoutettua kuvantamistietojen arviointia käytettiin etenemisvapaan elinajan (PFS) ja yleisen hoitovasteen (ORR) arviointiin. Potilaita hoidettiin taudin etenemiseen asti tai kunnes ilmeni sietämätöntä toksisuutta.

Keskitettyyn RECIST-kriteeristön arvioon perustuvat PFS-analyysin tulokset, osoittivat tilastollisesti merkitsevän eron etenemisvapaan elinajan kestossa kabotsantinibilla lumelääkkeeseen verrattuna: keskimääräinen kesto oli 11,2 kuukautta kabotsantinibiryhmän potilailla verrattuna 4,0 kuukauteen lumelääkeryhmän potilailla (stratifioitu riskisuhde [HR] = 0,28; 95% luottamusväli: 0,19, 0,40; $p < 0.0001$; Kuva 1). Etenemisvapaan elinajan tulokset olivat yhtäpitäviä kaikissa arvioiduissa perustieto- ja väestöalaryhmissä, mukaan lukien aikaisempaa hoitoa tyrosiinikinaasin estäjillä saaneet (joka on saattanut koostua lääkaineista, joiden kohteena oli anti-angiogeneesiin liittyvät signaalireitit), RET-mutaatiostatuksen omaavat (mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut dokumentoitu olevan RET-mutaatioita), aikaisemman syöpälääkitys- tai sädehoitostatuksen omaavat tai potilaat, joilla oli luumetastaaseja.

Yleinen hoitovaste (ORR) oli 27,9% kabotsantinibiryhmän potilailla ja 0% lumelääkeryhmän potilailla ($p < 0.0001$; Taulukko 2). Objektiiivisen vasteen keskimääräinen kesto oli 14,6 kuukautta (95% luottamusväli: 11,1, 17,5) kabotsantinibiryhmän potilailla.

Kokonaiseloonjäämisestä (OS) suoritettu hallinnollinen välianalyysi, mukaan lukien 75% lopulliseen analyysiin vaadittavasta kuolleiden kokonaismäärästä, osoitti suuntauksen kokonaiseloonjäämisen pitenemiseen kabotsantinibiryhmän potilailla lumelääkkeeseen verrattuna: stratifioitu riskisuhde (95% luottamusväli) 0,83 (0,60, 1,14); mediaani (kuukautta) 26,0 kabotsantinibi vs. 20,3 lumelääke.

Kuva 1: Kaplan Meier-käyrä etenemismapaasta elinajasta



Riskipotilaiden määrä								
Kuukausi	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Lumelääke	111	35	11	6	3	2	0	0

Taulukko 2: Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista löydöksistä

	Kabotsantinibi	Lumelääke
Keskimääräinen etenemismapa elinaika	11,2 kuukautta	4,0 kuukautta
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Keskimääräinen kokonaiseloonjääminen	26,0 kuukautta	20,3 kuukautta
	HR: 0,83 (0,60, 1,14)	
Yleinen hoitovaste^a (95%:n luottamusväli)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Vasteen kesto; mediaani (95%:n luottamusväli)	14,6 kuukautta (11,1, 17,5)	N/A
Taudin hallinta^b (95%:n luottamusväli)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Kalsitoniini-vaste^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
CEA-vaste^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Hoitovaste = täydelliset + osittaiset vasteet

^b Taudin hallinta = stabiili tauti + yleinen hoitovaste

^c Sisältää potilaat, joiden vaste voitiin mitata

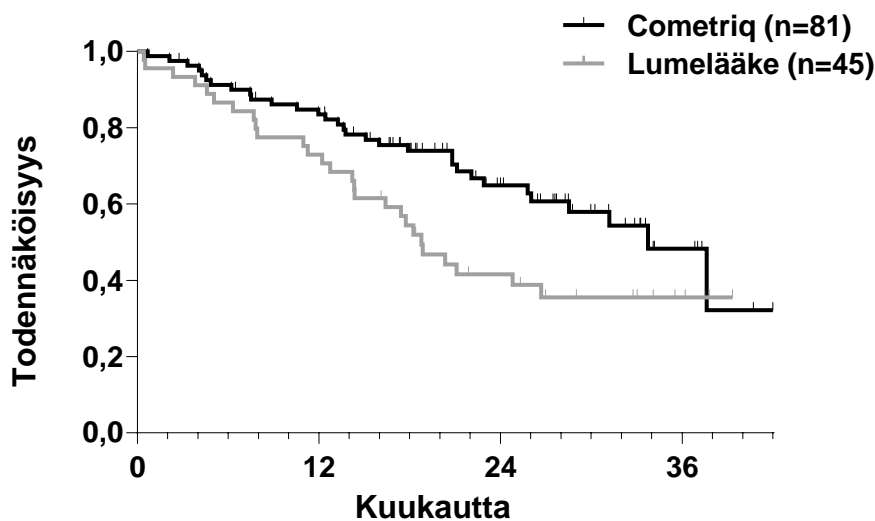
RET-mutaatiostatus

Riittävästi tietoa mutaatiostatuksen määrittämiseksi saatiin 215 potilaasta, joista 78,6% (n=169) luokiteltiin *RET*-mutaatiopositiivisiksi ja 21,4% (n=46) luokiteltiin *RET*-mutaationegatiivisiksi. Lisäksi 115 potilaalla *RET*-mutaatiostatusta ei voitu määrittää tai se oli epäselvä. Kaikilla kolmella ryhmällä etenemisvapaa elinajaa piteni kabotsantinibiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (riskisuhde 0,23 *RET*-mutaatiopositiivisella, 0,53 *RET*-mutaationegatiivisella ja 0,30 tuntemattomalla alaryhmällä). Näissä alaryhmissä mitatut objektiiviset vasteet sopivat yleisesti yhteen etenemisvapaan elinajan tulosten kanssa, jolloin *RET*-mutaatiopositiivisella ryhmällä oli 32%:n, *RET*-mutaationegatiivisella ryhmällä 22%:n ja tuntemattomalla alaryhmällä 25%:n tuumorivaste.

Geneettinen lisäanalyysi osoitti, että pienillä osalla potilaita oli somaattisia tuumorimutaatioita *HRAS*-, *KRAS*- tai *NRAS*-geeneissä. Näillä potilailla (n=16) todettiin merkitsevää etenemisvapaan elinajan pitenemistä (riskisuhde 0,15) ja 31%:n objektiivinen hoitovaste. *RET*-mutaationegatiivisilla potilailla, joilla ei ollut todisteita RAS-mutaatiosta (n=33), todettiin etenemisvapaan elinajan pitenemistä (riskisuhde 0,87) ja pienempi 18%:n hoitovaste mutaation omaaviin alaryhmiin verrattuna.

Etenemisvapaan elinajan pitenemisen ja kokonaiseloonjäämisen merkittävän paranemisen (riskisuhde 0,53, p=0.0179) suhde on osoitettu vain *RET* M918T-mutaatiopositiivisten potilaiden alaryhmässä (n=81/219 kabotsantinibiryhmä). Kokonaiseloonjäämistä ei ole vielä analysoitu muissa *RET*- ja/tai RAS-mutaation alaryhmissä.

Kuva 2. Kaplan-Meier-analyysi kokonaiseloonjäämisestä potilailla, joilla on *RET* M918T-mutaatio



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset kabotsantinibin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien pahanlaatuisen kiinteän kasvaimen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun kabotsantinibin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 - 5 tuntia annoksen jälkeen.

Toistuva kabotsantinibin annostus annoksella 140 mg 19 vuorokauden ajan sai aikaan noin 4-kertaisesta 5-kertaiseen kabotsantinibin keskimääräisen kertymisen (AUC-käyrään perustuen) verrattuna kerta-annokseen; vakaa tila saavutetaan suunnilleen 15. päivänä.

Runsaasti rasvaa sisältävä aterian nosti C_{\max} - ja AUC-arvoja (C_{\max} 41% ja AUC 57%) suhteessa paastoamiseen terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin yksi 140 mg:n kabotsantinibiannos. Tarkasta ruoan vaikutuksesta ei ole olemassa tietoja, kun ruoka nautitaan 1 tunti kabotsantinibin ottamisen jälkeen.

Jakautuminen

Kabotsantinibi sitoutuu suuressa määrin proteiiniin *in vitro* ihmisen plasmassa ($\geq 99.7\%$). Populaatiofarmakokineettisen mallin (PK-malli) perusteella jakautumistilavuus (V/F) on noin 349 l (SE: $\pm 2,73\%$).

Biotransformaatio

Kabotsantinibi metaboloituu *in vivo*. Neljä metaboliittia esiintyi plasmassa altistuksella (AUC), joka oli suurempi kuin 10% emoyhdiste: XL184-N-oksidi, XL184:n amidin jakautumistuote, XL184:n monohydroksisulfaatti ja 6-desmetyyliamidin jakautumistuote sulfaatti. Kahdesta konjugoimattomasta metaboliitista (XL184-N-oksidi ja XL184:n amidin hajoamistuote), joilla on $<1\%$ emoyhdisteen kabotsantinibin kohdistetun kinaasin estopotentiaalista, kumpikin edustaa $<10\%$ lääkkeeseen liittyvästä plasman kokonaisaltistuksesta.

Kabotsantinibi on CYP3A4:n substraatti *in vitro*, koska CYP3A4:n neutraloiva vasta-aine estii metaboliitin XL184 N-oksidin muodostumista >80 prosentilla NADPH:n katalysoimassa ihmisen maksan mirosomaalien inkubaatioissa; sitä vastoin CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n ja CYP2E1:n neutraloivilla vasta-aineilla ei ollut vaikutusta kabotsantinibin metaboliittien muodostumiseen. CYP2C9:n neutraloivalla vasta-aineella oli vähäinen vaikutus kabotsantinibin metaboliitin muodostumiseen (eli $<20\%$ vähenemä).

Eliminaatio

Kabotsantinibin puoliintumisaika plasmassa terveille vapaaehtoisille suoritetuissa kerta-annostutkimuksissa on noin 120 tuntia. Keskimääräinen puhdistuma (CL/F) vakaassa tilassa syöpöpotilailla oli arviolta 4,4 l/h populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Terveille vapaaehtoisille annetun ^{14}C -merkityn kabotsantinibin kerta-annoksen jälkeen saatiin takaisin 48 päivän keräysjakson jälkeen noin 81% annetusta radioaktiivisesta kokonaisannoksesta, jolloin 54% saatiin takaisin ulosteesta ja 27% virtsasta.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Munuaisten vajaatoiminta

Eroavuutta farmakokinetiikassa munuaisten vajaatoiminnassa ei voida sulkea pois, koska tietoja tästä ryhmästä ei ole vielä saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Eroavuutta farmakokinetiikassa maksan vajaatoiminnassa ei voida sulkea pois, koska tietoja tästä ryhmästä ei ole vielä saatavilla.

Rotu

Ei ole saatavilla tietoja, joiden perusteella eroavuutta farmakokinetiikassa rodun perusteella voitaisiin määrittää.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä:

Rotilla ja koirilla korkeintaan 6 kuukautta kestävässä toistuvan annoksen toksisuututkimuksissa toksisuuden kohde-elimet olivat ruoansulatuskanava, luuydin, imukudokset, munuaiset, lisämunuais- ja sukuelinten tiheyden kudokset. Näiden löydösten altistumistaso, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL), oli aiotulla terapeutisella annoksella ihmisen kliinisen altistuksen alapuolella.

Kabotsantinibilla ei esiintynyt mutageenista tai klastogeenista potentiaalia normaaleissa geenitoksisuuden analyysisarjoissa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Metaboliittien toksisuutta arvioivia tutkimuksia ei ole saatu päätökseen.

Hedelmällisyystutkimukset rotilla ovat osoittaneet uroksen ja naaraksen hedelmällisyyden heikkenemistä. Lisäksi epänormaalin niukkaa siittiöntuotantoa havaittiin uroskoirilla altistustasolla, joka oli aiotulla terapeutisella annoksella ihmisen kliinisen altistuksen alapuolella.

Alkion-sikiön kehitystutkimuksia tehtiin rotilla ja kaneilla. Rotilla kabotsantinibi aiheutti sikiön menetyksen kiinnittymisen jälkeen, sikiön edeman, huulihalkion/ristihuulen, ihon aplasian ja sykkyräisen tai alkeellisen hännän. Kaneilla kabotsantinibi aiheutti muutoksia sikiön pehmytkudoksissa (pienempi pernan koko, pieni tai puuttuva keuhkon keskilohko) ja lisääntyneen täydellisten epämuodostumien esiintyvyyden. Alkio-sikiötoksisuuden ja teratogeenisten löydösten altistustaso, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL), oli aiotulla terapeutisella annoksella ihmisen kliinisen altistuksen alapuolella.

Nuorilla rotilla (verrattavissa yli 2-vuotiaisiin lapsipotilaisiin), joille annettiin kabotsantinibia, esiintyi valkosolujen määrän suurenemisparametreja, heikentynyttä hematopoiesiaa, puberteetti-ikäisen/kypsymättömän naaraksen sukupuolielimiä (ilman hidastunutta emättimen aukeamista), hampaiden epämuodostumia, alentunutta luun mineraalipitoisuutta ja -tiheyttä, maksan pigmentaatiota ja sappitiehyeen hyperplasiaa. Kohdussa/munasarjoissa esiintyneet löydökset ja heikentynyt hematopoiesi näyttivät olevan ohimeneviä, kun taas luun parametrien ja maksan pigmentaation vaikutukset olivat pysyviä. Arvioita ei ole tehty nuorille rotille (verrattavissa alle 2-vuotiaisiin lapsipotilaisiin).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Natriumtärkkelysglykolaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Steariinihappo

Kapselin kuori

Gelatiini
Musta rautaoksidi (E172) (vain 20 mg kapselit)
Punainen rautaoksidi (E172) (vain 80 mg kapselit)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PE/PCTFE-Al-läpipainopakkaus foliotaustalla, suljettu toiseen lämpösuljettuun pahvipakkaukseen.

Pahvilla varustetut läpipainopakkaukset sisältävät toisen seuraavista:

7 x 20 mg ja 7 x 80 mg kapselia (100 mg/vuorokausi -annos 7:n päivän ajaksi)

21 x 20 mg ja 7 x 80 mg kapselia (140 mg/vuorokausi -annos 7:n päivän ajaksi)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/890/002

EU/1/13/890/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ei sovelleta.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Tutkimuksen XL184-301 syvälinen kokonaiseloonjäämisen analyysi, mukaan lukien alaryhmien analyysit oleellisista tilastollisista ja kasvaimen ominaisuuksista perustasolla sekä tutkimuksen jälkeisten hoitojen mahdollisista häiritsevistä vaikutuksista.	30. huhtikuuta 2015

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Annosta vertaileva tutkimus (XL-184-401) (140 mg vs. 60 mg) 112 potilaalla, joilla on perinnöllinen tai satunnainen medullaarinen kilpirauhassyöpä.</p> <p>Sekä perinnöllistä että satunnaista medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavat potilaat voivat osallistua tutkimukseen. Uusia kasvainnäytteitä kasvaimen geneettistä analyysia varten viimeisimmästä metastaasin sijaintipaikasta tulee ottaa potilailta, jotka on otettu mukaan tähän annosta vertailevaan tutkimukseen. Näytteet arvioidaan perusteellisesti RET- ja RAS-mutaatioiden osalta. Kasvaimen kudoksenäytteille tehdään aluksi histologinen arvio, manuaalinen kasvaimen rikastus ja DNA:n eristäminen. Tuloksena olevien DNA-näytteiden laatu arvioidaan PCR-pohjaisella vahvistusmenetelmällä ja Sangerin sekvensointimenetelmällä RET M918T:n osalta. Uusi näyte pyydetään, jos alkuperäinen näyte ei läpäise PCR-laatu testiä tai Sanger sekvensointitestiä. Tehdään RET-eksonien 10, 11 ja 13-16 seuraavan sukupolven sekvensointi, joka kattaa suurimman osan tunnettuja RET-mutaatioita. Lisäksi näytteitä arvioidaan RAS-geenin mutaatioiden ylöspäin suuntautuvien piikkien osalta (hotspots) (HRAS-, KRAS- ja NRAS-geenit).</p> <p>Farmakokineettiset arviot tarvitaan kaikilta tutkittavilta (molempien annosten ryhmät). Tuloksia käytetään arvioimaan altistusta kabotsantinibille 60 mg:n ja 140 mg:n annostasolla sekä kuvaamaan paremmin populaatiofarmakokineettisiä malleja ja kabotsantinibin altistus-vaste-suhteita sekä mahdollisia metaboliitteja näillä potilailla.</p>	31. maaliskuuta 2015

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVILLA VARUSTETTU LÄPIPAINOPAKKAUS, 60 mg annos

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMETRIQ 20 mg kovat kapselit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia, joka vastaa 20 mg kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit
20 mg
60 mg annos

Pakkaus 60 mg:n vuorokausiannosta varten
21 x 20 mg kapselia (60 mg/vuorokausi -annos 7 päivän ajaksi)
Yksi 60 mg:n vuorokausiannos sisältää kolme harmaata 20 mg kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Pakkausseloste pussin sisällä.

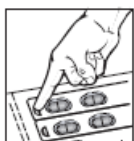
6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Annostusohjeet
Ota kaikki kapselit yhdestä rivistä joka päivä ilman ruokaa (potilaiden pitää aloittaa paasto vähintään 2 tuntia ennen kapselien ottamista ja jatkaa sitä 1 tunti kapselien ottamisen jälkeen). Merkitse ensimmäisen annoksen päivämäärä muistiin.

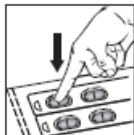
1. Paina merkinappi sisään



2. Poista paperitausta



3. Työnnä kapselit folion läpi



8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Iso-Britannia
Puh: +44 1252 842255

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/890/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

COMETRIQ 20 mg

Annos 60 mg/vuorokausi

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVILLA VARUSTETTU LÄPIPAINOPAKKAUS, 100 mg annos

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMETRIQ 20 mg kovat kapselit
COMETRIQ 80 mg kovat kapselit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia, joka vastaa 20 mg tai 80 mg kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit
20 mg ja 80 mg
100 mg annos

Pakkaus 100 mg:n vuorokausiannosta varten
7 x 20 mg kapselia ja 7 x 80 mg kapselia (100 mg/vuorokausi –annos 7 päivän ajaksi).
Yksi 100 mg:n vuorokausiannos sisältää yhdistelmän, jossa on yksi harmaa 20 mg kapseli ja yksi oranssi 80 mg kapseli.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Pakkausseloste pussin sisällä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Annostusohjeet
Ota kaikki kapselit yhdestä rivistä joka päivä ilman ruokaa (potilaiden pitää aloittaa paasto vähintään 2 tuntia ennen kapselien ottamista ja jatkaa sitä 1 tunti kapselien ottamisen jälkeen). Merkitse ensimmäisen annoksen päivämäärä muistiin.

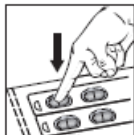
1. Paina merkinappi sisään



2. Poista paperitausta



3. Työnnä kapselit folion läpi



8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Iso-Britannia
Puh: +44 1252 842255

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/890/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg

Annos 100 mg/vuorokausi

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVILLA VARUSTETTU LÄPIPAINOPAKKAUS, 140 mg annos****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

COMETRIQ 20 mg kovat kapselit
COMETRIQ 80 mg kovat kapselit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia, joka vastaa 20 mg tai 80 mg kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli
20 mg ja 80 mg
140 mg annos

Pakkaus 140 mg:n vuorokausiannosta varten

21 x 20 mg kapselia ja 7 x 80 mg kapselia (140 mg/vuorokausi -annos 7 päivän ajaksi)

Yksi 140 mg:n vuorokausiannos sisältää yhdistelmän, jossa on kolme harmaata 20 mg kapselia ja yksi oranssi 80 mg kapseli.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Pakkausseloste pussin sisällä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Annostusohjeet

Ota kaikki kapselit yhdestä rivistä joka päivä ilman ruokaa (potilaiden pitää aloittaa paasto vähintään 2 tuntia ennen kapselien ottamista ja jatkaa sitä 1 tunti kapselien ottamisen jälkeen). Merkitse ensimmäisen annoksen päivämäärä muistiin.

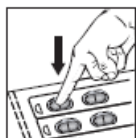
1. Paina merkinappi sisään



2. Poista paperitausta



3. Työnnä kapselit folion läpi



8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn, Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Iso-Britannia
Puh: +44 1252 842255

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/890/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg

Annos 140 mg/vuorokausi

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

COMETRIQ 20 mg kovat kapselit

COMETRIQ 80 mg kovat kapselit

kabotsantinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä COMETRIQ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat COMETRIQ-valmistetta
3. Miten COMETRIQ-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. COMETRIQ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä COMETRIQ on ja mihin sitä käytetään

COMETRIQ on medullaarisen kilpirauhassyövän hoitoon käytettävä lääke. Medullaarinen kilpirauhassyöpä on harvinainen syöpätyyppi, jota ei voida poistaa leikkauksella tai joka on levinnyt muihin kehon osiin.

COMETRIQ saattaa hidastaa medullaarisen kilpirauhassyövän kasvua tai pysäyttää sen. Se voi auttaa kutistamaan kasvaimia, jotka yhdistetään tämän tyyppiseen syöpään.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat COMETRIQ-valmistetta

Älä ota COMETRIQ-valmistetta

jos olet allerginen kabotsantinibileille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat COMETRIQ-valmistetta, jos sinulla on jokin seuraavista:

- korkea verenpaine
- ripuli
- olet hiljattain yskinyt verta tai sinulla on ollut merkittävää verenvuotoa
- olet ollut leikkauksessa viimeksi kuluneen kuukauden aikana (tai jos suunnitellaan kirurgisia toimenpiteitä), mukaan lukien hammaskirurgiset toimenpiteet

- olet saanut sädehoitoa viimeisen 3 kuukauden aikana
- tulehduksellinen suolistosairaus (esim. Crohnin tauti, haavainen paksusuolen tulehdus tai divertikuliitti)
- sinulle on kerrottu, syöpäsi on levinnyt hengitysteihin tai ruokatorveen
- sinulla on hiljakkoin ollut veritulppa sääressä, aivohalvaus tai sydänkohtaus
- otat lääkkeitä sydämen rytmin hallintaan, sinulla on hidas sydämen syke, sinulla on sydänvaivoja tai ongelmia veren kalsium-, kalium- tai magnesiumpitoisuuden suhteen.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua. Saatat tarvita niihin hoitoa tai lääkäri voi päättää muuttaa COMETRIQ-annostasi tai lopettaa hoidon kokonaan. Ks. myös kohta 4 *“Mahdolliset haittavaikutukset”*.

Sinun pitää myös kertoa hammaslääkärille, että otat COMETRIQ-valmistetta. On tärkeää ylläpitää hyvää suuhygieniää COMETRIQ-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

COMETRIQ-valmistetta ei suositella lapsille tai nuorille. COMETRIQ-valmisteen vaikutuksia alle 18-vuotiaisiin ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja COMETRIQ

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä johtuu siitä, että COMETRIQ-valmiste voi vaikuttaa tapaan, jolla muut lääkkeet vaikuttavat. Myös jotkut lääkkeet saattavat muuttaa COMETRIQ-valmisteen vaikutusta. Tämä voi merkitä sitä, että lääkäri joutuu muuttamaan ottamaasi annosta(annoksia).

- Sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli ja posakonatsoli
- Bakteri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (antibiootit), kuten erytromysiini, klaritromysiini ja rifampisiini
- Allergian hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten feksofenadiini ja ranolatsiini
- Steroidit, kuten deksametasoni, joita käytetään tulehduksen vähentämiseen tai monien erilaisten immuunijärjestelmän sairauksien hoitoon
- Epilepsian tai kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali
- Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet, joita käytetään joskus masennuksen tai masennukseen liittyvien tilojen, kuten ahdistuneisuuden, hoitoon
- Veren ohennukseen käytettävät lääkkeet, kuten varfariini
- Korkean verenpaineen tai muiden sydänsairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten aliskireeni, ambrisentaani, dabigatraani eteksilaatti, digoksiini, talinololi ja tolvaptaani
- Diabeteslääkkeet, kuten saksagliptiini ja sitagliptiini
- Kihdin hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten kolkisiini
- Närästyksen hoitoon käytettävät protonipumpun estäjät, kuten omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli ja rabepratsoli
- HIV-infektion ja AIDS:n hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten ritonaviiri tai maravirokki

Ehkäisytabletit

Jos käytät COMETRIQ-valmistetta ehkäisytabletteja käyttäessäsi, saattavat ehkäisytabletit olla tehottomia. Sinun pitää käyttää ehkäisyyn estemenetelmää (esim.kondomi tai pessari) COMETRIQ-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

COMETRIQ ruuan kanssa

Sinun ei pidä ottaa COMETRIQ-valmistetta ruuan kanssa. Sinun ei pidä syödä mitään vähintään 2 tuntiin ennen COMETRIQ-valmisteen ottamista eikä 1 tuntiin lääkkeen ottamisen jälkeen. Vältä

greippimehua sisältävien valmisteiden nauttimista koko sen ajan, kun käytät tätä lääkettä, sillä se saattaa lisätä veresi COMETRIQ-pitoisuutta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Vältä raskaaksi tulemista COMETRIQ-hoidon aikana. Jos sinulla tai puolisolasi on mahdollisuus tulla raskaaksi, käyttäkää riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Kysy lääkäriltä ehkäisymenetelmistä, jotka ovat asianmukaisia COMETRIQ-valmisteen käytön aikana. Ks. kohta 2.

Kerro lääkärille, jos sinä tulet tai puolisosi tulee raskaaksi tai suunnittelette raskautta COMETRIQ-hoitosi aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ENNEN COMETRIQ-valmisteen ottamista, jos sinä tai puolisosi harkitsette tai suunnittelette lapsen hankkimista hoitosi päättymisen jälkeen. On olemassa mahdollisuus, että COMETRIQ-hoito voi vaikuttaa hedelmällisyyteesi.

COMETRIQ-valmistetta käyttävien naisten ei pidä imettää hoidon aikana eikä vähintään 4 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä kabotsantinibi ja/tai sen metaboliitit voivat erittyä rintamaitoon ja olla vahingollisia lapselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Noudata varovaisuutta autolla ajaessasi tai koneita käyttäessäsi. Pidä mielessä, että COMETRIQ-hoito saattaa aiheuttaa väsymyksen tai heikkouden tunnetta.

3. Miten COMETRIQ-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinun tulee jatkaa tämän lääkkeen ottamista kunnes lääkäri päättää hoitosi lopettamisesta. Jos saat vakavia haittavaikutuksia, lääkäri voi päättää annoksesi muuttamisesta tai hoidon lopettamisesta alun perin suunniteltua aikaisemmin. Lääkäri päättää, jos annostasi tarvitsee muuttaa, erityisesti ensimmäisen kahdeksan COMETRIQ-hoitoviikon aikana.

COMETRIQ tulee ottaa kerran päivässä. Riippuen sinulle määrätystä annoksesta otettavien kapselien määrä on seuraava:

- 140 mg (1 oranssi 80 mg:n kapseli ja 3 harmaata 20 mg:n kapselia)
- 100 mg (1 oranssi 80 mg:n kapseli ja 1 harmaa 20 mg:n kapseli)
- 60 mg (3 harmaata 20 mg:n kapselia)

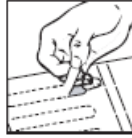
Lääkäri päättää sinulle sopivasta annoksesta.

Kapselit toimitetaan pahvilla varustetussa läpipainopakkauksessa, joka on järjestetty sinulle määrätyn annoksen mukaan. Kussakin läpipainokortissa on tarpeeksi kapseleita niin, että se kestää seitsemän päivän (yhden viikon) ajan. Ota joka päivä kaikki yhdessä rivissä olevat kapselit. Alla olevassa kohdassa 6 on annettu lisätietoja läpipainokortista, kuten kuinka monta kapselia sinun on otettava ja kuinka monta kapselia on yhteensä kussakin läpipainokortissa. Jotta muistaisit annoksesi, kirjoita kapselien vieressä olevaan tilaan päivämäärä, jolloin otit ensimmäisen annoksen. Kapselit annostasi varten irrotetaan seuraavasti:

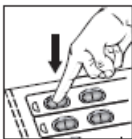
1. Paina merkinappi sisään



2. Poista paperitausta



3. Työnnä kapselit folion läpi



COMETRIQ-valmistetta **ei** pidä ottaa ruuan kanssa. Sinun ei pidä syödä mitään vähintään 2 tuntiin ennen COMETRIQ-valmisteen ottamista eikä 1 tuntiin lääkkeen ottamisen jälkeen.. Niele kapselit yksi kerrallaan veden kanssa. Älä avaa niitä.

Jos otat enemmän COMETRIQ-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän COMETRIQ-valmistetta kuin sinulle on määrätty, keskustele siitä lääkärin kanssa tai mene välittömästi sairaalaan kapseleiden ja tämän selosteen kanssa.

Jos unohdat ottaa COMETRIQ-valmistetta

- Jos seuraavaan annokseen on vielä yli 12 tuntia, ota unohtunut annos heti muistaessasi. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraava annos on määrä ottaa alle 12 tunnin kuluessa, älä ota annosta, jonka olet unohtanut ottaa. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos saat haittavaikutuksia, lääkäri saattaa kehottaa sinua ottamaan pienemmän COMETRIQ-annoksen. Lääkäri saattaa myös määrätä muita lääkkeitä, joilla haittavaikutuksia voidaan hallita.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkun seuraavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- Oireet, kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus tai kuume. Nämä oireet saattavat olla merkki ruoansulatuskanavan perforaatiosta, mahalaukuun tai suolistoon kehittyvästä puhkeamasta, joka saattaa olla hengenvaarallinen.
- Turvotus, käsien ja jalkojen kipu tai hengenahdistus.
- Haava, joka ei parane.
- Oksentelu tai veren yskiminen, jolloin veri on kirkkaanpunaista tai näyttää kahvinporoilta.
- Kipu suussa, hampaissa ja/tai leuassa, turvotus tai haavaumia suussa, tunnottomuus tai painon tunne leuassa, tai hampaiden löystyminen. Nämä voivat olla merkkejä leuakaluun vaurioitumisesta (osteonekroosi).
- Kouristuskohtaukset, päänsäryt, sekavuus tai keskittymisvaikeudet. Nämä oireet saattavat olla merkkejä sairaudesta, jonka nimi on reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia -oireyhtymä (RPLS). Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia -oireyhtymä on melko harvinainen (esiintyy harvemmalla kuin 1 henkilöllä 100:sta).

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- Vatsavaivat, mukaan lukien ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruoansulatushäiriö ja vatsakipu
- Rakkula, kipu käsissä tai jalanpohjissa, ihottuma tai ihon punaisuus, kuiva iho
- Heikentynyt ruokahalu, painon lasku, makuistin muutos
- Väsymys, heikkous, päänsärky, huimaus
- Hiusten värin muutokset (vaaleneminen), hiustenlähtö
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Punaisuus, turvotus tai kipu suussa tai nielussa, vaikeus puhua, äänen käheys
- Muutoksia verikokeissa, joita käytetään yleisen terveyden ja maksan toiminnan seurantaan, alhainen elektrolyyttien (kuten kalsium tai kalium) tai valkuaisaineen pitoisuus veressä
- Nivelkipu, lihasspasmit
- Turvonneet imurauhaset

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä)

- Ahdistuneisuus, masennus, sekavuus
- Yleinen kipu, rinta- tai lihaskipu, korvakipu, korvien soiminen
- Heikkous tai heikentynyt tuntoaisti tai kihelmöinti raajoissa
- Vilunväreet, vapina
- Kuivuminen
- Vatsa- tai haimatulehdus
- Suun ja suupielien tulehdus
- Karvatupen tulehdus, akne, rakkulat (muualla kehossa kuin käsissä tai jaloissa)
- Kasvojen ja muiden kehon osien turvotus
- Makuistin menetys
- Alhainen verenpaine (hypotensio)
- Eteisvärinä (nopea ja epätasainen sydämen syke)
- Ihon vaaleneminen, kesivä iho, epätavallisen vaalea iho
- Epänormaali karvoituksen kasvu
- Peräpukamat
- keuhkokuume
- Kipu suussa, hampaissa ja/tai leuassa, turvotus tai haavaumia suussa, tunnottomuus tai painon tunne leuassa, tai hampaiden löystyminen
- Heikentynyt kilpirauhasen toiminta; oireita saattavat olla: väsymys, painon nousu, ummetus, kylmän tunne ja kuiva iho
- Repeämä, puhkeama tai verenvuoto mahalaukussa tai suolistossa, tulehdus tai repeämä peräsuolella, veritulppa keuhkoissa, verenvuoto keuhkoissa tai henkitorvessa (hengitysteissä)
- Epänormaali kudosten yhteys henkitorvessa (hengitysteissä), ruokatorvessa tai keuhkoissa
- Absessi (märän kertyminen turvotuksen ja tulehduksen kanssa) alavatsassa tai lantion alueella tai hampaissa/ikenissä
- Veritulpat suonissa
- Sieni-infektio, joka saattaa esiintyä iholla, suussa tai sukuelimissä
- Haavat, joilla on vaikeuksia parantua
- Proteiinia tai verta vitrsassa, sappikivet, kivulias vitrsaaminen
- Näön hämärtyminen
- Veren bilirubiinipitoisuuden kasvu (mikä saattaa aiheuttaa keltaisuutta/keltaisen ihon tai silmät)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä 1 henkilöllä 100:sta)

- Ruokatorven tulehdus; oireita voivat olla närästys, rintakipu, pahoinvointi, makuaiistin muuttuminen, turvotus, röyhtäily ja ruoansulatusvaivat
- Repeämä tai epänormaali kudosten yhteys ruoansulatuselimistössä; oireita voivat olla vaikea tai itsepintainen mahakipu
- Infektio ja tulehdus keuhkoissa, keuhkon kollapsi
- Ihohaavat, nesterakkulat, punaisia näppylöitä kasvoissa tai reisissä
- Kipu kasvoissa
- Muutoksia koetuloksissa, joilla mitataan veren hyytymistä tai verisoluja
- Lihaskoordinaation menetys, luurankolihasen vaurioituminen
- Huomiokyvyn menetys, tajunnan menetys, puheen muutokset, sekavuustila, epätavalliset unet
- Miniaivohalvaus, sydänkohtaus, nopea sydämen syke
- Maksavaurio, munuaisten vajaatoiminta
- Kuulon heikkeneminen
- Tulehdus silmässä, kaihit
- Kuukautisten loppuminen, emätinvuoto
- Sairaus, jota kutsutaan posterioriseksi reversiibeliksi enkefalopatia -oireyhtymäksi (PRES) tai reversiibeliksi posterioriseksi leukoenkefalopatia -oireyhtymäksi (RPLS), jonka oireita ovat kouristuskohtaukset, päänsäryt, sekavuus tai keskittymisvaikeudet

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. COMETRIQ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvilla varustetussa läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä COMETRIQ sisältää

Vaikuttava aine on kabotsantinibi.

COMETRIQ 20 mg kapselit sisältävät kabotsantinibi (S)-malaattia, joka vastaa 20 mg kabotsantinibia. COMETRIQ 80 mg kapselit sisältävät kabotsantinibi (S)-malaattia, joka vastaa 80 mg kabotsantinibia.

Muut aineet ovat:

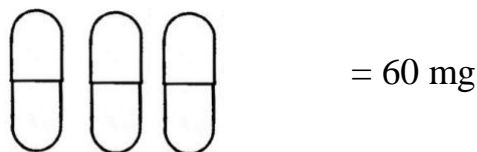
- **Kapselin sisältö:** mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, natriumtärkkelysglykolaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi ja steariinihappo
- **Kapselin kuori:** gelatiini ja titaanidioksidi (E171)
 - 20 mg kapselit sisältävät myös mustaa rautaoksidia (E172)
 - 80 mg kapselit sisältävät myös punaista rautaoksidia (E172)
- **Painomuste:** sellakkakiille, musta rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

COMETRIQ 20 mg kapselit ovat harmaita ja niihin on toiselle puolelle painettu "XL184 20mg". COMETRIQ 80 mg kapselit ovat oransseja ja niihin on toiselle puolelle painettu "XL184 80mg".

COMETRIQ-kapselit on pakattu pahvilla varustettuihin läpipainopakkausihin, jotka on järjestetty määrättävän annoksen mukaan. Yksi läpipainokortti sisältää tarpeeksi lääkettä 7 vuorokauden ajaksi. Kussakin läpipainokortin rivissä on yksi vuorokausiannos.

60 mg:n vuorokausiannoksen läpipainokortti sisältää kaksikymmentäyksi 20 mg kapselia, jotka ovat yhteensä 7 vuorokauden annokset. Kukin vuorokausiannos annetaan yhdestä rivistä ja annos sisältää kolme 20 mg kapselia:



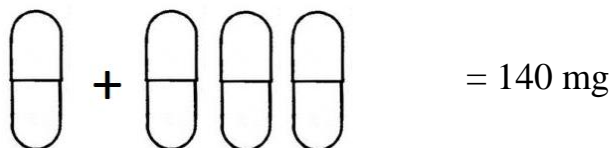
Kolme harmaata 20 mg

100 mg vuorokausiannoksen läpipainokortti sisältää seitsemän 80 mg kapselia ja seitsemän 20 mg kapselia, jotka ovat yhteensä 7 vuorokauden annokset. Kukin vuorokausiannos annetaan yhdestä rivistä ja annos sisältää yhden 80 mg kapselin ja yhden 20 mg kapselin:



yksi oranssi 80 mg + yksi harmaa 20 mg

140 mg vuorokausiannoksen läpipainokortti sisältää seitsemän 80 mg kapselia ja kaksikymmentäyksi 20 mg kapselia, jotka ovat yhteensä 7 vuorokauden annokset. Kukin vuorokausiannos annetaan yhdestä rivistä ja annos sisältää yhden 80 mg kapselin ja kolme 20 mg kapselia:



yksi oranssi 80 mg + kolme harmaata 20 mg

Myyntiluvan haltija

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Iso-Britannia

Valmistaja

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton
Bolton
Lancashire
BL5 3XX
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tél/Tel: + 44 1638 722380
e-mail: mail.uk@sobi.com

България

идиш Орфан Бивитрум
Клон България ООД
Тел.: +420 257 222 034
e-mail: mail.bg@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: +420 257 222 034
e-mail: mail.cz@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 6103 20269-0
e-mail: mail.de@sobi.com

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
c/o CentralPharma Communications OÜ
Tel. +372 6 015 540
e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

Lietuva

Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
c/o UAB CentralPharma Communications
Tel: +370 5 2430444
e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tél/Tel: + 44 1638 722380
e-mail: mail.uk@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi
Fióktelepe
Tel: +420 257 222 034
e-mail: mail.hu@sobi.com

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 722380
e-mail: mail.uk@sobi.com

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00
e-mail: mail.no@sobi.com

Ελλάδα

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Τηλ: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80
e-mail: mail.es@sobi.com

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL
Tél: +33 1 70 39 53 41
e-mail: mail.fr@sobi.com

Hrvatska

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM, Glavna
Podružnica Zagreb
Tel: +420 257 222 034
e-mail: mail.hr@sobi.com

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1638 722380
e-mail: mail.uk@sobi.com

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Italia

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Κύπρος

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Τηλ: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
c/o CentralPharma Communications SIA
Tel. +371 67 450 497
e-mail: centralpharma@centralpharma.lv

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 6103 20269-0
e-mail: mail.de@sobi.com

Polska

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w
Polsce
Tel: +420 257 222 034
e-mail: mail.pl@sobi.com

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L
Tel: + 34 913 91 35 80
e-mail: mail.es@sobi.com

România

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Praga - Sucursala
Bucuresti
Tel: +420 257 222 034
e-mail: mail.ro@sobi.com

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. - Podružnica v
Sloveniji
Tel: +420 257 222 034
e-mail : mail.si@sobi.com

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.
Tel: +420 257 222 034
e-mail: mail.sk@sobi.com

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
Puh/Tel: +358 201 558 840
e-mail: mail.fi@sobi.com

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Tel: +46 8 697 20 00
e-mail: mail.se@sobi.com

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1638 722380
e-mail: mail.uk@sobi.com

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ KOSKEVASTA PYYNNÖSTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsittelyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).