

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινίβης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης.

CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινίβης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης.

CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινίβης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα (RCC)

Το CABOMETYX ενδείκνυται για τη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC) - σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ενδιάμεση ή πρωγή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1) - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχεύουσα θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα - vascular endothelial growth factor (VEGF).

#### Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)

Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με σοραφενίμπη

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Δοσολογία

Τα δισκία CABOMETYX (καβοζαντινίβη) και οι κάψουλες COMETRIQ (καβοζαντινίβη) δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν ένας ασθενής πρέπει να αλλάξει από κάψουλες καβοζαντινίβης σε δισκία καβοζαντινίβης, ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει σε μια δόση CABOMETYX που δεν υπερβαίνει τα 60 mg ή στην τρέχουσα δόση του COMETRIQ (όποια είναι χαμηλότερη).

Για το RCC και το HCC, η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επωφελείται πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Για τη διαχείριση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Για τη διαχείριση της τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτής τοξικότητας βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμμένουν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση.

**Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες αντιδράσεις**

<b>Ανεπιθύμητη Αντίδραση και Οξύτητα</b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας</b>
Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες	Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις.
Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα.	Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό $\leq 1$ . Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης σε μειωμένη δόση.
Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες)	Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό $\leq 1$ . Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση.
Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 4 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες)	Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το Βαθμό $\leq 1$ , επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα το CABOMETYX.

Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4)

#### Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Θα πρέπει να μελετηθεί η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους ( $\geq 65$  έτη).

##### Φυλή

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2)

##### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η καβοζαντινίβη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

##### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), οπότε δεν συνιστάται η χρήση της καβοζαντινίβης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2).

##### Ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία

Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ειδικές συστάσεις δοσολογίας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καβοζαντινίβης σε παιδιά ηλικίας <18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το CABOMETYX προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του CABOMETYX.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Καθώς τα περισσότερα συμβάντα προκύπτουν νωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογεί σχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Συμβάντα που γενικώς έχουν πρόωμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υπασβεστιαϊμία, υποκαλιαιμία, θρομβοκυτταροπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος).

Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μειώσεις και διακοπές της δόσης λόγω ΑΕ συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν cabozantinib στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μειώσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δοσολογίας ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δοσολογίας ήταν 38 ημέρες.

Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεία, μειώσεις δόσης και διακοπές της δόσης παρατηρήθηκαν στο 46% και 73%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CABOSUN).

Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μειώσεις δόσεων απαιτήθηκαν στο 33% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 38 ημέρες και μέχρι την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

#### Ηπατικές επιδράσεις

Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συμβουλές τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η καβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική εγκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Το Cabometyx δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), καθώς η καβοζαντινίβη δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό και η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καβοζαντινίβης από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίσπευσης για την εξέλιξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

#### Διατρήσεις και συρίγγια

Σοβαρές γαστρεντερικές (ΓΕ) διατρήσεις και συρίγγια, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, περιτονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επούλωση) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρήσεων και συριγγίων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συριγγίου. Η καβοζαντινίβη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάτρηση του γαστρεντερικού συστήματος ή συρίγγιο που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς.

#### Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές

Η διάρροια, η ναυτία / έμετος, η μειωμένη όρεξη και η στοματίτιδα / στοματικό άλγος ήταν μερικές από τις πιο συχνές αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιαρροϊκά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμοσθεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επίμονων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1).

#### Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα... Η καβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε πυλαία φλεβική θρόμβωση με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πυλαίας φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πυλαίας φλεβικής θρόμβωσης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή.

#### Αιμορραγία

Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία μερικές φορές θανατηφόρα. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγηθεί σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία.

Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου προδιάθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισοφαγικών κισσών, πυλαίας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αντιαμοπεταλιακούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κισσούς με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή.

#### Θρομβοπενία

Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1).

#### Επιπλοκές τραυμάτων

Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυμάτων. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επούλωση του τραύματος. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επούλωσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση.

#### Υπέρταση

Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cabozantinib όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπερτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμονης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπερτασικών, η δόση καβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί.

#### Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων

Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Πρέπει να γίνει ξανά έναρξη της καβοζαντινίβης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1.

#### Πρωτεϊνουρία

Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο.

#### Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας

Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS), επίσης γνωστό ως σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντινίβη. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως σπασμούς, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλλοιωμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με RPLS.

#### Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Το cabozantinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται το cabozantinib, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού).

#### Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων

Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υπασβεστιαϊμίας, της υπονατρίαϊμίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επίμονων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1).

#### Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4

Η καβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχορήγηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοκοναζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχορήγηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καβοζαντινίβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης

Η καβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεξοφεναδίνη, αλίσκικρένη, αμπρισεντάνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαραβιρόκη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολβαπτάνη) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αναστολείς MRP2

Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Προειδοποιήσεις που σχετίζονται με έκδοχο

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην καβοζαντινίβη

##### *Αναστολείς και επαγωγείς CYP3A4*

Η χορήγηση του ισχυρού αναστολέα CYP3A4, της κετοκοναζόλης (400 mg ημερησίως για 27 ημέρες) σε υγιείς εθελοντές μείωσε την κάθαρση καβοζαντινίβης (κατά 29%) και αύξησε την έκθεση καβοζαντινίβης στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση (AUC) κατά 38%. Συνεπώς, η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 (π.χ., ριτοναβίρη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) με καβοζαντινίβη θα πρέπει να προσεγγιστεί με προσοχή.

Η χορήγηση του ισχυρού επαγωγέα CYP3A4, της ριφαμπικίνης, (600 mg ημερησίως για 31 ημέρες) σε υγιείς εθελοντές αύξησε την κάθαρση της καβοζαντινίβης (4,3 φορές) και μείωσε την έκθεση καβοζαντινίβης στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση (AUC) κατά 77%. Η χρόνια συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων CYP3A4 (π.χ., φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) με καβοζαντινίβη θα πρέπει συνεπώς να αποφευχθεί.

##### *Παράγοντες τροποποίησης γαστρικού pH*

Η συγχορήγηση του αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (PPI), εσομεπραζόλης (40 mg ημερησίως για 6 ημέρες) με μία εφάπαξ δόση 100 mg καβοζαντινίβης σε υγιείς εθελοντές δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση καβοζαντινίβης πλάσματος (AUC). Δεν ενδείκνυται καμία προσαρμογή της δόσης όταν συγχωρηγούνται παράγοντες τροποποίησης γαστρικού pH (δηλ., PPI, ανταγωνιστές υποδοχέα H<sub>2</sub> και αντιόξινα) με την καβοζαντινίβη.

##### *Αναστολείς MRP2*

Δεδομένα *in vitro* καταδεικνύουν ότι η καβοζαντινίβη είναι ένα υπόστρωμα του MRP2. Επομένως, η χορήγηση των αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καβοζαντινίβης στο πλάσμα.



#### Παράγοντες δέσμευσης χολικών αλάτων

Οι παράγοντες δέσμευσης χολικών αλάτων, όπως η χολεστυραμίνη και η κολεσεβαλαμίνη ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με την καβοζαντινίβη και να επηρεάσουν την απορρόφηση (ή την επαναρρόφηση) οδηγώντας σε δυνητικά μειωμένη έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2). Η κλινική σημασία αυτών των πιθανών αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη.

#### Επίδραση της καβοζαντινίβης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν έχει ερευνηθεί η επίδραση της καβοζαντινίβης στη φαρμακοκινητική των αντισυλληπτικών στεροειδών. Επειδή δεν είναι σίγουρη μια αμετάβλητη αντισυλληπτική επίδραση, συνιστάται μια επιπρόσθετη αντισυλληπτική μέθοδος, όπως μέθοδος φραγμού.

Λόγω των υψηλών επιπέδων δέσμευσης της καβοζαντινίβης σε πρωτεΐνες πλάσματος (παράγραφος 5.2), μπορεί να είναι δυνατή η αλληλεπίδραση εκτόπισης από τις πρωτεΐνες πλάσματος με τη βαρφαρίνη. Σε περίπτωση τέτοιου συνδυασμού, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι τιμές INR.

#### Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης

Η καβοζαντινίβη ήταν αναστολέας ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς της P-gp σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρηγούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν σχετικά με τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ., φεξοφενιδίνη, αλισκιρένη, αμπρισεντάνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαραβιρόκη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολβαπτάνη) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δοθούν συμβουλές ώστε να αποφύγουν μια εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη. Θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη και οι γυναίκες-σύντροφοι των ανδρών ασθενών που λαμβάνουν καβοζαντινίβη. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης από άνδρες και γυναίκες ασθενείς, και τους συντρόφους τους, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επειδή τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά πιθανώς να μην θεωρούνται «αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης», θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν με άλλη μέθοδο, όπως μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν μελέτες σε έγκυες που χρησιμοποιούν καβοζαντινίβη. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει εμβρυϊκή τοξικότητα και τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατά την εγκυμοσύνη εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί τη θεραπεία με καβοζαντινίβη.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η καβοζαντινίβη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Εξαιτίας της δυνητικής βλάβης στο βρέφος, οι μητέρες θα πρέπει να διακόψουν το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη, αλλά και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ανθρώπινη γονιμότητα. Βάσει μη κλινικών ευρημάτων για την ασφάλεια, η ανδρική και γυναικεία γονιμότητα μπορεί να μειωθεί από τη θεραπεία με καβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 5.3). Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες ώστε να αναζητήσουν συμβουλές και να εξετάσουν το ενδεχόμενο της συντήρησης γονιμότητας πριν από τη θεραπεία.

#### 4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η καρβοξαντινίβη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κόπωση και αδυναμία, έχουν σχετιστεί με την καρβοξαντινίβη. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC ( $\geq 1\%$  συχνότητα) είναι η διάρροια, η υπέρταση, η αφυδάτωση, η υπονατρία, η ναυτία, η μειωμένη όρεξη, η εμβολή, η κόπωση, η υπομαγνησιαμία το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES), .

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλάμβαναν διάρροια, υπέρταση, κόπωση, αυξημένη AST, αυξημένη ALT, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, δυσγευσία, μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, στοματίτιδα, αναιμία, έμετο, μειωμένο βάρος, δυσπείνια και δυσκοιλιότητα. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (37%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC ( $\geq 1\%$  συχνότητα) είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, η εξασθένιση και η διάρροια.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιουδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, κόπωση, μειωμένη όρεξη, υπέρταση και ναυτία

##### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καβοζαντινίβη**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		απόστημα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία	θρομβοκυτταροπενία ουδετεροπενία	λεμφοπενία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	υποθυρεοειδισμός			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη, υπομαγνησταιμία, υποκαλιαιμία	Αφυδάτωση, υπολευκωματιναιμία, υποφωσφαταιμία, υπονατριαιμία, υπασβεστιαίμια υπερκαλιαιμία, υπερχολερυθριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζάλη	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	σπασμοί	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές				έμφραγμα μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση, αιμορραγία	φλεβική θρόμβωση αρτηριακή θρόμβωση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας	πνευμονική εμβολή		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας	γαστρεντερική διάτρηση, συρίγγιο , γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες στοματικό άλγος, ξηροστομία	παγκρεατίτιδα, γλωσσοδυνία	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	χολοστατική ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	σύνδρομο ερυθροδυσαιθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα	Κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος μαλλιών		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	πόνος στα άκρα,	μυικοί σπασμοί, αρθραλγία	οστεονέκρωση της γνάθου	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		πρωτεϊνουρία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση ,περιφερικό οίδημα			
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST	ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος , αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάση , αυξημένη χοληστερόλη αίματος , μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια,	αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Επιπλοκές τραύματος	

#### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που ελάμβαναν Cabometyx 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία (παράγραφος 5.1).

#### Γαστρεντερική (ΓΕ) διάτρηση

Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διατηρήσεις στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που ελάμβαναν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατηρήσεις εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη.

Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατηρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5.

Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατηρήσεις ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες.

Στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατηρήσεις.

#### Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, υπεραμμωνιαμική εγκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR και CABOSUN).

#### Διάρροια

Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες.

Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%.

Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9,9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιήσεις δόσης, διακοπές και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) των ασθενών, αντίστοιχα.

#### Συρίγγια

Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που ελάμβαναν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες.

Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια.

Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες.

Θανατηφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης.

#### Αιμορραγία

Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 2,1% (7/331) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 20,9 εβδομάδες.

Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 5,1% (4/78) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη.

Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμός  $\geq 3$ ) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες.

Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη.

#### Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS)

Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά RPLS στις μελέτες METEOR ή CABOSUN ή CELESTIAL, όμως έχει αναφερθεί RPLS σπάνια σε άλλες κλινικές μελέτες (σε 2/4872 άτομα, 0,04%).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με καβοζαντινίβη και τα ενδεχόμενα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Στην περίπτωση εικαζόμενης υπερδοσολογίας, η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται και να εφαρμόζεται υποστηρικτική περίθαλψη. Οι μεταβολικές κλινικές εργαστηριακές παράμετροι θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον εβδομαδιαία ή όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλο ώστε να αξιολογηθεί οποιαδήποτε πιθανή αλλαγή των τάσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικός παράγοντας, αναστολέας πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01XE26.

#### Μηχανισμός δράσης

Η καβοζαντινίβη είναι ένα μικρό μόριο που αναστέλλει πολλαπλούς υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης (RTK) που εμπλέκονται στην ανάπτυξη όγκων και την αγγειογένεση, στην παθολογική αναδιάρθρωση των οστών και στη μεταστατική εξέλιξη του καρκίνου. Η καβοζαντινίβη αξιολογήθηκε για την ανασταλτική δραστηριότητα έναντι μιας ποικιλίας κινασών και αναγνωρίστηκε ως αναστολέας των υποδοχέων MET (πρωτεΐνη υποδοχέα αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων) και VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης). Επιπλέον, η καβοζαντινίβη αναστέλλει άλλες τυροσινικές κινάσες συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, του υποδοχέα παράγοντα βλαστικών κυττάρων (KIT), του TRKB, της ομοιάζουσας με το Fms τυροσινικής κινάσης-3 (FLT3) και του TIE-2.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η καβοζαντινίβη εμφάνισε δοσοσχετιζόμενη αναστολή ανάπτυξης όγκων, υποτροπή όγκων ή/και αναστολή μετάστασης σε ένα μεγάλο εύρος προκλινικών μοντέλων όγκων.

#### Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος καρδιάς

Παρατηρήθηκε αύξηση από την έναρξη του διορθωμένου διαστήματος QT κατά Fridericia (QTcF) της τάξης των 10 – 15 ms την Ημέρα 29 (αλλά όχι την Ημέρα 1) μετά την έναρξη της θεραπείας της καβοζαντινίβης (σε δόση 140 mg ημερησίως) σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη με ασθενείς που έπασχαν από μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Το φαινόμενο αυτό δεν συσχετίστηκε με αλλαγή στη μορφολογία του καρδιακού κύματος ή σε νέους ρυθμούς. Κανένας από τους ασθενείς που ελάμβαναν καβοζαντινίβη σε αυτήν τη μελέτη δεν είχε επιβεβαιωμένο QTcF >500 ms, ομοίως και κανείς από τους ασθενείς που ελάμβαναν καβοζαντινίβη στις μελέτες ασθενών με RCC ή HCC (σε δόση 60 mg).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Κλινικά δεδομένα για το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF)*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CABOMETYX για τη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) αξιολογήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3

(METEOR). Ασθενείς (N=658) με προχωρημένο RCC και συστατικό διαυγών κυττάρων, οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει 1 προηγούμενο αναστολέα τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα VEGF (VEGFR TKI) τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν CABOMETYX (N=330) ή εβερόλιμους (N=328). Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν λάβει άλλες προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των κυτοκινών, και αντισώματα που στοχεύουν στον VEGF, τον προγραμματισμένο υποδοχέα θανάτου 1 (PD-1) ή τους συνδέτες του. Επιτρέπονταν οι ασθενείς με θεραπευμένες μεταστάσεις του εγκεφάλου. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) αξιολογήθηκε από «τυφλή» ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου ακτινολογικών δεδομένων και η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε στους πρώτους 375 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η συνολική επιβίωση (OS). Αξιολογήσεις όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 8 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες και στο εξής κάθε 12 εβδομάδες.

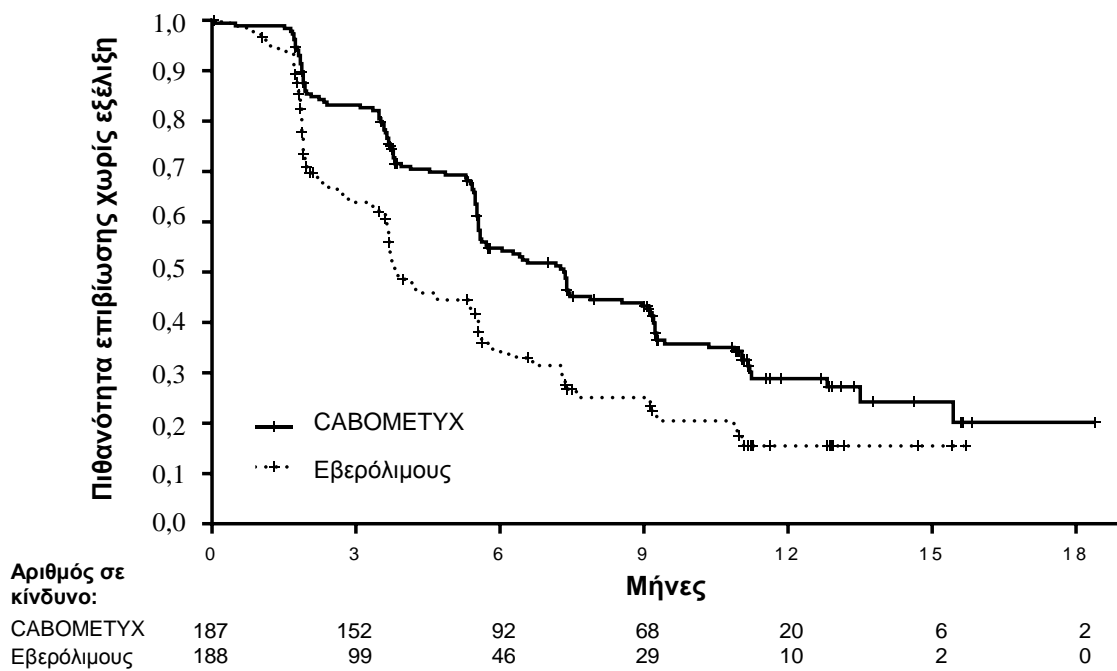
Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν όμοια μεταξύ των ομάδων του CABOMETYX και του εβερόλιμους. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν άντρες (75%), με μέση ηλικία τα 62 έτη. Εβδομήντα ένα τοις εκατό (71%) έλαβε μόνο έναν προηγούμενο VEGFR TKI, το 41% των ασθενών έλαβε σουνιτινίμη ως τον μοναδικό προηγούμενο VEGFR TKI. Σύμφωνα με τα κριτήρια του Αντικαρκινικού Κέντρου Memorial Sloan Kettering για την κατηγορία προγνωστικού κινδύνου, το 46% ήταν ευνοϊκής (0 παράγοντες κινδύνου), το 42% ήταν ενδιάμεσης (1 παράγοντας κινδύνου) και το 13% ήταν πτωχής (2 ή 3 παράγοντες κινδύνου) πρόγνωσης. Πενήντα τέσσερα τοις εκατό (54%) των ασθενών είχαν 3 ή περισσότερα όργανα με μεταστατική νόσο, που περιλάμβαναν τους πνεύμονες (63%), τους λεμφαδένες (62%), το ήπαρ (29%) και τα οστά (22%). Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 7,6 μήνες (εύρος 0,3 – 20,5) για ασθενείς που λάμβαναν CABOMETYX και 4,4 μήνες (εύρος 0,21 – 18,9) για ασθενείς που λάμβαναν εβερόλιμους.

Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση του PFS εμφανίστηκε για το CABOMETYX συγκριτικά με το εβερόλιμους (Σχήμα 1 και Πίνακας 3). Μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση της OS πραγματοποιήθηκε κατά το χρόνο της ανάλυσης PFS και δεν έφθασε στο ενδιάμεσο όριο για τη στατιστική σημαντικότητα (202 συμβάντα, HR=0,68 [0,51, 0,90], p=0,006). Σε επόμενη μη προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση του OS, εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο CABOMETYX συγκριτικά με το εβερόλιμους (320 συμβάντα μέσος χρόνος 21,4 μηνών έναντι 16,5 μηνών, HR=0,66 [0,53, 0,83], p=0,0003, Σχήμα 2). Συγκρίσιμα αποτελέσματα για την OS παρατηρήθηκαν με μια ανάλυση παρακολούθησης (περιγραφική) σε 430 συμβάντα.

Διερευνητικές αναλύσεις της PFS και της OS στον πληθυσμό ITT έχουν δείξει επίσης σταθερά αποτελέσματα υπέρ του CABOMETYX συγκριτικά με το εβερόλιμους σε διαφορετικές υποομάδες ανάλογα με την ηλικία (<65 έναντι ≥65), το φύλο, την ομάδα κινδύνου MSKCC (ευνοϊκής, ενδιάμεσης, πτωχής πρόγνωσης), την κατάσταση ECOG (0 έναντι 1), τον χρόνο από τη διάγνωση έως την τυχαιοποίηση (<1 έτος έναντι ≥1 έτους), την κατάσταση MET όγκου (υψηλή έναντι χαμηλής έναντι άγνωστης), τις μεταστάσεις στα οστά (απουσία έναντι παρουσίας), τις μεταστάσεις στα σπλάγχνα (απουσία έναντι παρουσίας), τις μεταστάσεις στα σπλάγχνα και τα οστά (απουσία έναντι παρουσίας), τον αριθμό των προηγούμενων VEGFR-TKI (1 έναντι ≥2), τη διάρκεια του πρώτου VEGFR-TKI (≤6 μήνες έναντι >6 μηνών).

Τα ευρήματα του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

**Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη από ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου ακτινολογικών δεδομένων, σε άτομα με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) (πρώτα 375 άτομα που τυχαιοποιήθηκαν) (METEOR)**



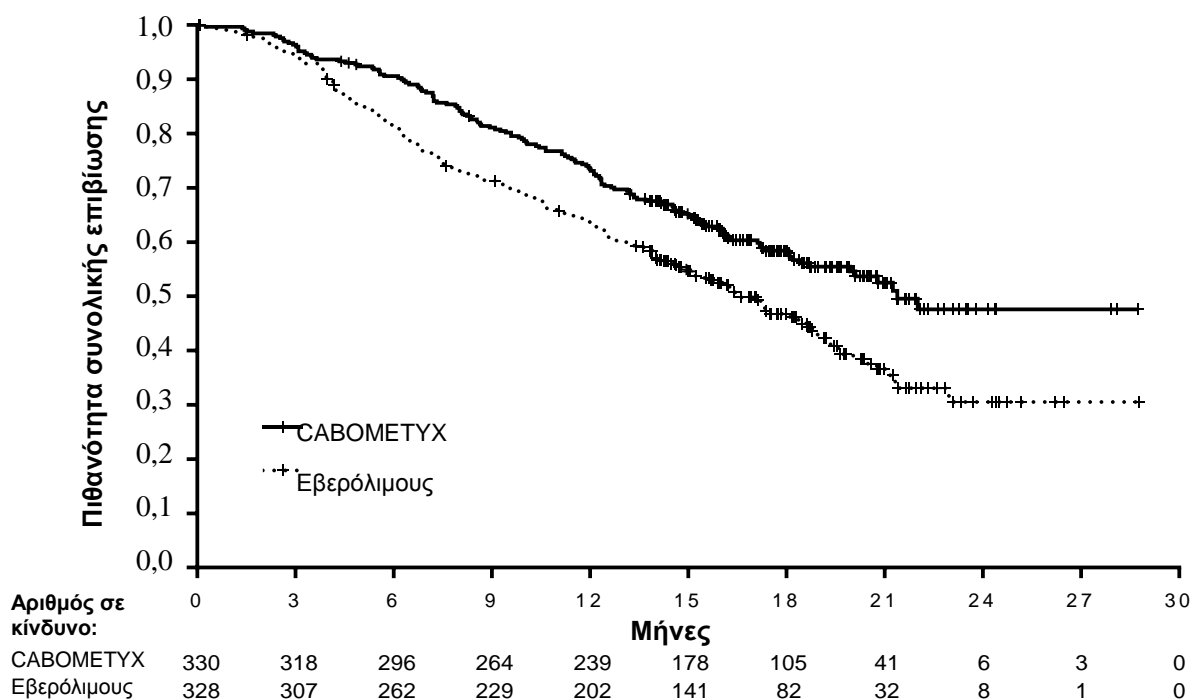
**Πίνακας 3: Σύνοψη των ευρημάτων PFS από ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου ακτινολογικών δεδομένων σε άτομα με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) (METEOR)**

Τελικό σημείο	Κύριος πληθυσμός ανάλυσης της PFS		Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία	
	CABOMETYX	Εβερόλιμους	CABOMETYX	Εβερόλιμους
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Διάμεση PFS (95% CI), μήνες	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
HR (95% CI), τιμή-p <sup>1</sup>	0,58 (0,45, 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p<0,0001	

<sup>1</sup> διαστρωματομένος έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης



**Σχήμα 2: Καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier σε άτομα με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) (METEOR)**



**Πίνακας 4: Σύνοψη των ευρημάτων (ORR) από την ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου ακτινολογικών δεδομένων (IRC) και τον Ερευνητή σε άτομα με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF)**

Τελικό σημείο	ORR βάσει της κύριας ανάλυσης Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (IRC)		ORR βάσει του Ερευνητή Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία	
	CABOMETYX	Εβερόλιμους	CABOMETYX	Εβερόλιμους
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (μόνο μερικές ανταποκρίσεις) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
τιμή-p <sup>1</sup>	p<0,0001		p< 0,0001	
Μερική ανταπόκριση	17%	3%	24%	4%
Μέσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση, μήνες (95% CI)	1,91 (1,6, 11,0)	2,14 (1,9, 9,2)	1,91 (1,3, 9,8)	3,50 (1,8, 5,6)
Σταθερή νόσος ως βέλτιστη ανταπόκριση	65%	62%	63%	63%
Πρόοδος νόσου ως βέλτιστη ανταπόκριση	12%	27%	9%	27%

<sup>1</sup> δοκιμασία  $\chi^2$

Κλινικά δεδομένα σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CABOMETYX για τη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος χωρίς προηγούμενη θεραπεία αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη (CABOSUN). Οι ασθενείς (N = 157) χωρίς προηγούμενη θεραπεία, με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό RCC με συστατικό διαυγών κυττάρων τυχαιοποιήθηκαν (1: 1) για να λάβουν CABOMETYX (N = 79) ή Σουντινίμπη (N = 78). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ενδιάμεσο ή χαμηλό κίνδυνο νόσου όπως ορίζεται από τις κατηγορίες ομάδων κινδύνου της Διεθνούς Κοινοπραξίας Βάσης δεδομένων Μεταστατικού RCC (IMDC). Οι ασθενείς ήταν διαστρωματωμένοι σύμφωνα με την ομάδα κινδύνου IMDC και την παρουσία οστικών μεταστάσεων (ναι / όχι). Περίπου το 75% των ασθενών είχαν νεφρεκτομή πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Για την ενδιάμεσης πρόγνωσης νόσο, πληρούνται ένας ή δύο από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου, ενώ για πτωχή πρόγνωση, τρεις ή περισσότεροι παράγοντες έχουν επιτευχθεί: ο χρόνος από τη διάγνωση του RCC σε συστηματική θεραπεία <1 έτος, Hgb < LLN, διορθωμένο ασβέστιο > ULN, KPS <80%, αριθμός ουδετερόφιλων > ULN και αριθμός αιμοπεταλίων > ULN

Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν το PFS. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η συνολική επιβίωση (OS). Οι αξιολογήσεις του όγκου διεξήχθησαν κάθε 12 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν όμοια μεταξύ των ομάδων του CABOMETYX και της Σουντινίμπης. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν άνδρες (78%) με μέση ηλικία 62 ετών. Η κατανομή των ασθενών σύμφωνα με την ομάδα κινδύνου IMDC ήταν 81% ενδιάμεσης (1-2 παράγοντες κινδύνου) και 19% πτωχής ( $\geq 3$  παράγοντες κινδύνου) πρόγνωσης. Οι περισσότεροι ασθενείς (87%) είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG 0 ή 1. Το 13% είχε κατάσταση απόδοσης ECOG 2. Το τριάντα έξι τοις εκατό (36%) των ασθενών είχαν οστικές μεταστάσεις.

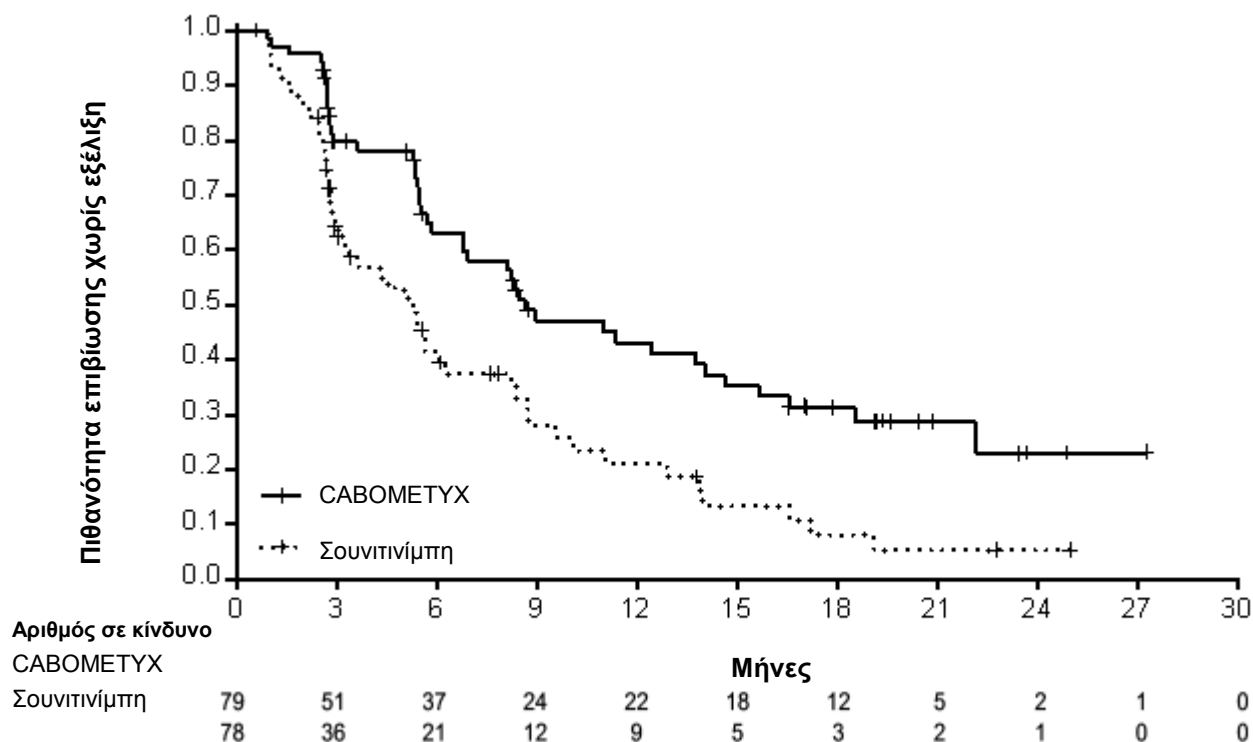
Μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στο PFS όπως εκτιμήθηκε αναδρομικά από μια «τυφλή» ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου ακτινολογικών δεδομένων (IRC) αποδείχθηκε για το CABOMETYX σε σύγκριση με τη Σουντινίμπη (Σχήμα 3 και Πίνακας 5). Τα αποτελέσματα της καθορισμένης από τον Ερευνητή ανάλυσης και της καθορισμένης από την IRC ανάλυσης του PFS ήταν σταθερά.

Οι ασθενείς με θετικό και αρνητικό επίπεδο έκφρασης MET έδειξαν ευνοϊκή επίδραση με το CABOMETYX σε σύγκριση με τη Σουντινίμπη, με μεγαλύτερη δραστηριότητα σε ασθενείς με θετικό επίπεδο έκφρασης MET σε σύγκριση με ασθενείς με αρνητικό επίπεδο έκφρασης MET (HR = 0,32 (0,16, 0,63) έναντι 0,67 (0,37, 1,23)) αντίστοιχα.

Η θεραπεία με CABOMETYX συσχετίστηκε με μια τάση για μεγαλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με τη Σουντινίμπη (Πίνακας 5). Η μελέτη δεν είχε στατιστική ισχύ για την ανάλυση OS και τα δεδομένα είναι πρόωμα.

Τα ευρήματα του ρυθμού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) συνοψίζονται στον πίνακα 5.

**Σχήμα 3: Καμπύλη επιβίωσης χωρίς εξέλιξη Kaplan-Meier σε άτομα με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία**



**Πίνακας 5: Ευρήματα αποτελεσματικότητας σε άτομα με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (πληθυσμός ITT, CABOSUN)**

	CABOMETYX (N=79)	Σουντινίμπη (N=78)
<b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) κατά IRC <sup>a</sup></b>		
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	8.6 (6.2, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
HR (95% CI): διαστρωματωμένο <sup>b,c</sup>	0.48 (0.32, 0.73)	
p-τιμή διπλής-όψης λογαριθμικής κατάταξης: διαστρωματωμένη <sup>b</sup>	p=0.0005	
<b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) σύμφωνα με τον Ερευνητή</b>		
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
HR (95% CI): διαστρωματωμένο <sup>b,c</sup>	0.56 (0.37, 0.83)	
p-τιμή διπλής-όψης λογαριθμικής κατάταξης: διαστρωματωμένη <sup>b</sup>	p=0.0042	
<b>Συνολική Επιβίωση</b>		
Διάμεση OS σε μήνες (95% CI)	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
HR (95% CI): διαστρωματωμένο <sup>b,c</sup>	0.74 (0.47, 1.14)	
<b>Ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης n (%) κατά IRC</b>		
Ολοκληρωμένες ανταποκρίσεις	0	0
Μερική ανταπόκριση	16 (20)	7 (9)
ORR (μόνο μερικές ανταποκρίσεις)	16 (20)	7 (9)
Σταθερή νόσος	43 (54)	30 (38)
Πρόοδος νόσου	14 (18)	23 (29)
<b>Ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης n (%) σύμφωνα με τον Ερευνητή</b>		
Ολοκληρωμένες ανταποκρίσεις	1 (1)	0
Μερική ανταπόκριση	25 (32)	9 (12)

ORR (μόνο μερικές ανταποκρίσεις)	26 (33)	9 (12)
Σταθερή νόσος	34 (43)	29 (37)
Πρόοδος νόσου	14 (18)	19 (24)

<sup>a</sup> σύμφωνα με τα κριτήρια EU

<sup>b</sup> Οι παράγοντες διαστρωμάτωσης ανά IxRS περιλαμβάνουν κατηγορίες κινδύνου IMDC (ενδιάμεση, πτωχή πρόγνωση και οστική μετάσταση (ναι, όχι)

<sup>c</sup> Εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox προσαρμοσμένο για τους συντελεστές διαστρωμάτωσης ανά IxRS. Η αναλογία κινδύνου <1 υποδηλώνει επιβίωση χωρίς εξέλιξη υπέρ της καβοζαντινίβης

### Κλινικά δεδομένα στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CABOMETYX αξιολογήθηκαν σε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (CELESTIAL). Ασθενείς (N = 707) με HCC που δεν υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή και που είχαν προηγουμένως λάβει σοραφενίμη για προχωρημένη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν (2: 1) για να λάβουν CABOMETYX (N = 470) ή εικονικό φάρμακο (N = 237). Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν λάβει μία άλλη προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο επιπλέον του σοραφενίμη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την αιτιολογία της ασθένειας (HBV [με ή χωρίς HCV], HCV [χωρίς HBV] ή άλλη), γεωγραφική περιοχή (Ασία, άλλες περιοχές) και από της παρουσίας εξωηπατικής εξάπλωσης της νόσου και / ή των μακροαγγειακών διηθήσεων (Ναι, Όχι).

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), όπως αξιολογήθηκε σύμφωνα με τον Ερευνητή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) 1.1. Οι εκτιμήσεις των όγκων διεξήχθησαν κάθε 8 εβδομάδες. Τα υποκείμενα συνέχισαν την θεραπεία της τυφλής μελέτης μετά από την ακτινολογική εξέλιξη της ασθένειας ενώ βίωσαν κλινικό όφελος ή μέχρι την ανάγκη για μετέπειτα συστηματική ή ηπατική κατευθυνόμενη τοπική αντικαρκινική θεραπεία. Η διασταύρωση από το εικονικό φάρμακο στην καβοζαντινίβη δεν επιτράπηκε κατά τη διάρκεια της τυφλής φάσης της θεραπείας.

Τα αρχικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων του CABOMETYX και του εικονικού φαρμάκου και απεικονίζονται παρακάτω για όλους τους 707 τυχαιοποιημένους ασθενείς:

Άρρενες: 82%

διάμεση ηλικία: 64 έτη.

Καυκάσιοι: 56%, Ασιάτες: 34%

Κατάσταση απόδοσης ECOG (PS) 0: 53% ή ECOG PS 1: 47%.

Child Pugh A: 99%, Child Pugh B: 1%

Η αιτιολογία για το HCC περιλάμβανε 38% τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), 21% τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), 40% άλλα (ούτε HBV ούτε HCV).

Παρουσία μακροσκοπικής αγγειακής διήθησης και / ή εξω-ηπατικής εξάπλωσης όγκου: 78%, επίπεδα αλφα-εμβρυικής πρωτεΐνης (AFP)  $\geq 400$   $\mu\text{g} / \text{L}$ : 41%.

Τοπικο-περιφερειακός διαρτηριακός εμβολισμός ή διαδικασίες έγχυσης χημειοθεραπείας: 44%

Ακτινοθεραπεία πριν από τη θεραπεία με καβοζαντινίβη: 37%

Διάμεση διάρκεια θεραπείας με σοραφενίμη: 5,32 μήνες

Εβδομήντα δύο τοις εκατό (72%) των ασθενών έλαβαν το ένα και το 28% έλαβαν 2 προηγούμενα σχήματα συστηματικής θεραπείας για προχωρημένη νόσο.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS για το CABOMETYX σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 6 και Εικόνα 4).

Τα ευρήματα PFS και ORR συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε HCC (πληθυσμός ITT, CELESTIAL)

	<b>CABOMETYX (N=470)</b>	<b>Εικονικό Φάρμακο (N=237)</b>
<b><u>Συνολική Επιβίωση</u></b>		
Διάμεση OS σε μήνες (95% CI)	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
HR (95% CI) <sup>1,2</sup>	0.76 (0.63, 0.92)	
p-τιμή <sup>1</sup>	p=0.0049	
<b><u>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS)<sup>3</sup></u></b>		
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
HR (95% CI) <sup>1</sup>	0.44 (0.36, 0.52)	
p-τιμή <sup>1</sup>	p<0.0001	
<b><u>Kaplan-Meier εκτιμήσεις ορόσημου του ποσοστού των ατόμων χωρίς συμβάματα σε 3 μήνες</u></b>		
% (95% CI)	67.0% (62.2%, 71.3%)	33.3% (27.1%, 39.7%)
<b><u>Ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης n (%)<sup>3</sup></u></b>		
Ολοκληρωμένες ανταποκρίσεις (CR)	0	0
Μερική ανταπόκριση (PR)	18 (4)	1 (0.4)
ORR (CR+PR))	18 (4)	1 (0.4)
p-τιμή <sup>1,4</sup>	p=0.0086	
Σταθερή νόσος	282 (60)	78 (33)
Πρόοδος νόσου	98 (21)	131 (55)

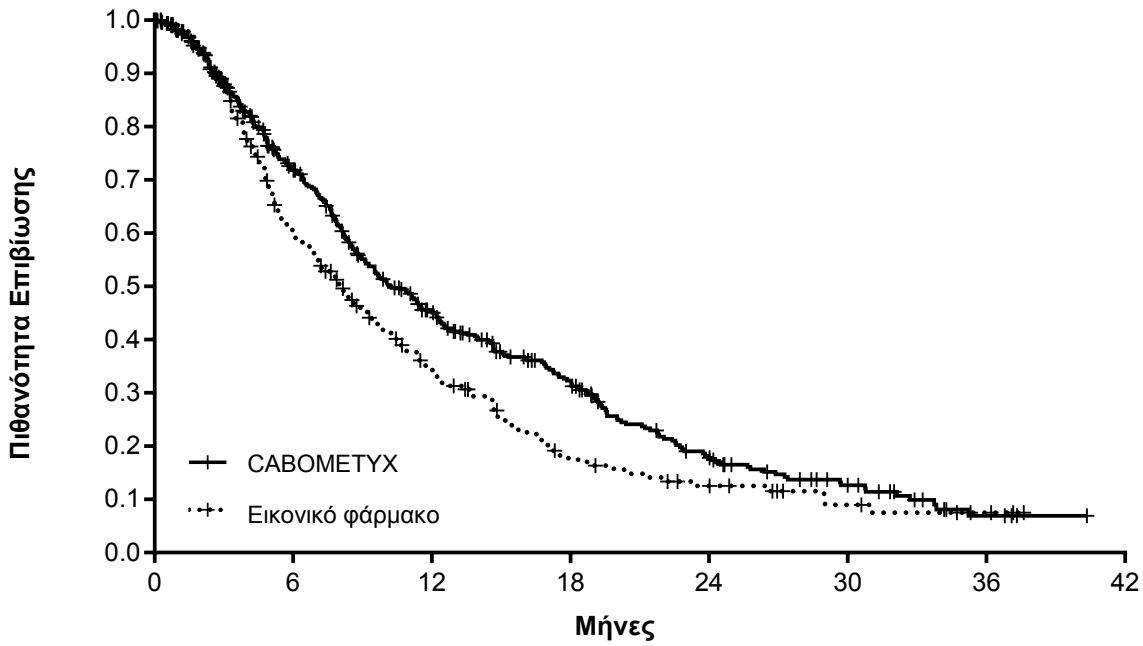
<sup>1</sup> διπλής-κατευθυνσης διαστρωματωμένη λογαριθμικής κατάταξης δοκιμή με αιτιολογία της νόσου (HBV [με ή χωρίς HCV], HCV [χωρίς HBV] ή άλλο), γεωγραφική περιοχή (Ασία, άλλες περιοχές) και παρουσία εξωηπατικής εξάπλωσης της νόσου και / ή μακροαγγειακή διήθηση (Ναι, Όχι) ως παράγοντες διαστρωμάτωσης (ανά δεδομένα IVRS)

<sup>2</sup> εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox

<sup>3</sup> όπως εκτιμήθηκε σύμφωνα με τον Ερευνητή κατά RECIST 1.1

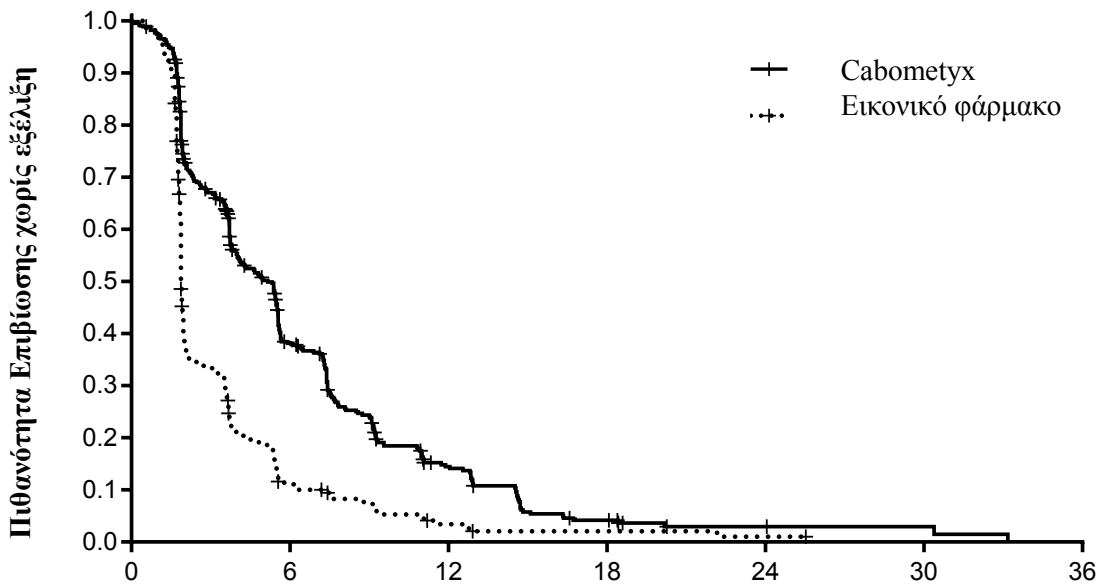
<sup>4</sup> διαστρωματωμένη δοκιμή Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)

#### **Σχήμα 4: Καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier (CELESTIAL)**



Αριθμός σε κίνδυνο	470	281	159	93	44	22	4	0
CABOMETYX	237	117	57	25	15	7	3	0
Εικονικό Φάρμακο								

**Σχήμα 5: Καμπύλη επιβίωσης χωρίς εξέλιξη Kaplan-Meier (CELESTIAL)**



Αριθμός σε κίνδυνο	470	131	39	10	3	2	0
CABOMETYX	237	21	5	2	1	0	0
Εικονικό Φάρμακο							

Η συχνότητα της συστημικής χωρίς ακτινοβολία και της τοπικά ηπατικά-κατευθυνόμενης συστημικής αντικαρκινικής θεραπείας χωρίς πρωτόκολλο (NPACT) ήταν 26% στην ομάδα της καβοζαντινίβης και 33% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα υποκείμενα που έλαβαν αυτές τις θεραπείες έπρεπε να διακόψουν τη θεραπεία της μελέτης. Μια διερευνητική ανάλυση OS λογοκριμένη ως προς τη χρήση του NPACT υποστήριξε την πρωταρχική ανάλυση: το HR, προσαρμοσμένο προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης (ανά IxRS), ήταν 0.66 (95% CI: 0.52, 0.84, διαστρωματωμένη λογαριθμικής κατάταξης p-τιμή = 0.0005). Οι Kaplan-Meier εκτιμήσεις για διάμεση διάρκεια της OS ήταν 11,1 μήνες στην ομάδα της καβοζαντινίβης έναντι 6,9 μηνών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η οποία εκτιμάται ότι έχει διαφορά 4,2 μηνών στις διάρκειες.

Η συγκεκριμένη χωρίς νόσο ποιότητα ζωής (QoL) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το EuroQoL EQ-5D-5L. Παρατηρήθηκε μία αρνητική επίδραση του Cabometyx έναντι του εικονικού φαρμάκου στην βαθμολογία του δείκτη χρησιμότητας EQ-5D κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Μόνο περιορισμένα δεδομένα QoL είναι διαθέσιμα μετά από αυτήν την περίοδο.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το CABOMETYX σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του καρκινώματος των νεφρών και της νεφρικής πύελου (με εξαίρεση το νεφροβλάστωμα, τη νεφροβλαστωμάτωση, το σάρκωμα από διαυγή κύτταρα, το μεσοβλαστικό νέφρωμα, το μυελοειδές καρκίνωμα των νεφρών και τον ραβδοειδή όγκο του νεφρού) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση της καβοζαντινίβης από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις καβοζαντινίβης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν 3 έως 4 ώρες μετά τη δόση. Τα προφίλ χρόνου των συγκεντρώσεων στο πλάσμα δείχνουν μια δεύτερη μέγιστη τιμή απορρόφησης περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση, η οποία υποδεικνύει ότι η καβοζαντινίβη ενδέχεται να υπόκειται σε εντεροηπατική επανακυκλοφορία.

Οι επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις καβοζαντινίβης στα 140 mg για 19 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μέση συσσώρευση καβοζαντινίβης περίπου 4 έως 5 φορές υψηλότερη (βάσει AUC) σε σύγκριση με τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης. Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου την Ημέρα 15.

Ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά αύξησε μετρίως τις τιμές  $C_{max}$  και AUC (41% και 57%, αντίστοιχα) σε σχέση με συνθήκες νηστείας σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση καβοζαντινίβης 140 mg από το στόμα. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την ακριβή επίδραση των τροφίμων όταν καταναλώθηκαν 1 ώρα μετά τη χορήγηση της καβοζαντινίβης.

Η βιοϊσοδυναμία δεν ήταν δυνατό να καταδειχθεί μεταξύ της κάψουλας καβοζαντινίβης και των σκευασμάτων δισκίου ύστερα από μία δόση 140 mg σε υγιή άτομα. Παρατηρήθηκε αύξηση κατά 19% στο  $C_{max}$  του σκευάσματος δισκίου (CABOMETYX) συγκριτικά με το σκεύασμα κάψουλας (COMETRIQ). Λιγότερο από 10% διαφορά στο AUC παρατηρήθηκε μεταξύ του δισκίου (CABOMETYX) και της κάψουλας (COMETRIQ) καβοζαντινίβης.

### Κατανομή

Η καβοζαντινίβη δεσμεύεται ισχυρά σε πρωτεΐνες *in vitro* στο ανθρώπινο πλάσμα ( $\geq 99,7\%$ ). Βάσει του μοντέλου φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού, ο όγκος της κατανομής του κεντρικού τμήματος ( $V_c / F$ ) εκτιμήθηκε ότι είναι 212 L. Η δέσμευση πρωτεϊνών δεν μεταβλήθηκε σε ασθενείς με ήπια ή μετρίως υποβαθμισμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

### Βιομετασχηματισμός

Η καβοζαντινίβη μεταβολίζεται *in vivo*. Υπήρξαν τέσσερις μεταβολίτες στο πλάσμα σε εκθέσεις (AUC) υψηλότερες από 10% του αρχικού φαρμάκου: XL184-N-οξείδιο, προϊόν διάσπασης αμιδίου XL184, μονοϋδροξυ θειικό XL184 και θειικό προϊόν διάσπασης 6-δεσμεθυλαμιδίου. Δύο μη συζευγμένοι

μεταβολίτες (XL184-N-οξείδιο και προϊόν διάσπασης αμιδίου XL184), οι οποίοι κατέχουν <1% της ικανότητας αναστολής κινάσης στο στόχο της μητρικής καβοζαντινίβης, αντιπροσωπεύουν καθέναν <10% της συνολικής έκθεσης πλάσματος που σχετίζεται με το φάρμακο.

Η καβοζαντινίβη είναι ένα υπόστρωμα για το μεταβολισμό CYP3A4 *in vitro*, ως εξουδετερωτικό αντίσωμα στον ανασταλμένο με CYP3A4 σχηματισμό του μεταβολίτη XL184 N-οξειδίου κατά >80% σε επώαση με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα καταλυόμενη με NADPH (HLM). Αντίθετα, τα εξουδετερωτικά αντισώματα στα CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 και CYP2E1 δεν είχαν καμία επίδραση στο σχηματισμό μεταβολιτών της καβοζαντινίβης. Ένα εξουδετερωτικό αντίσωμα στο CYP2C9 έδειξε ελάχιστη επίδραση στο σχηματισμό μεταβολιτών της καβοζαντινίβης (δηλ. μείωση <20%).

#### Αποβολή

Σε ανάλυση ΦΚ πληθυσμού για την καβοζαντινίβη όπου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν από 1883 ασθενείς και 140 φυσιολογικούς, υγιείς εθελοντές ύστερα από χορήγηση ενός εύρους δόσεων από 20 έως 140 mg, η τελική ημίσεια ζωή της καβοζαντινίβης στο πλάσμα είναι περίπου 110 ώρες. Η μέση κάθαρση (CL/F) σε σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκε στα 2,48 L/hr. Εντός μιας περιόδου συλλογής 48 ημερών μετά από μία εφάπαξ δόση <sup>14</sup>C-καβοζαντινίβης σε υγιείς εθελοντές, περίπου το 81% της συνολικής χορηγούμενης ακτινοβολίας ανακτήθηκε με το 54% στα κόπρανα και το 27% στα ούρα.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

##### Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μια μελέτη νεφρικής ανεπάρκειας που διεξήχθη με μια μόνο δόση καβοζαντινίβης, οι λόγοι της γεωμετρικής μέσης LS για την καβοζαντινίβη στο πλάσμα, του C<sub>max</sub> και του AUC<sub>0-inf</sub> ήταν 19% και 30% υψηλότεροι, για άτομα με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (90% CI για το C<sub>max</sub> 91,60% έως 155,51%; AUC<sub>0-inf</sub> 98,79% έως 171,26%) και 2% και 6-7% υψηλότεροι (90% CI για το C<sub>max</sub> 78,64% έως 133,52%, AUC<sub>0-inf</sub> 79,61% έως 140,11%) για ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν μελετήθηκαν υποκείμενα με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

##### Ηπατική ανεπάρκεια

Με βάση μια ολοκληρωμένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της καβοζαντινίβης σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς με καρκίνο (συμπεριλαμβανομένου του HCC), δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στην μέση έκθεση της καβοζαντινίβης στο πλάσμα σε υποκείμενα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n = 1425) και ήπια ηπατική δυσλειτουργία (n=558). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (n = 15) σύμφωνα με τα κριτήρια NCI-ODWG (Εθνική Ομάδα για τον Καρκίνο - Ομάδα Δυσλειτουργίας οργάνων). Η φαρμακοκινητική της καβοζαντινίβης δεν εκτιμήθηκε σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια.

##### Φυλή

Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού δεν προσδιόρισε κλινικά σχετικές διαφορές στη ΦΚ της καβοζαντινίβης με βάση τη φυλή.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, με διάρκεια μέχρι 6 μηνών, τα όργανα-στόχοι για τοξικότητα ήταν η γαστρεντερική οδός, ο μυελός των οστών, οι λεμφοειδείς ιστοί και οι ιστοί των νεφρικών, επινεφριδιακών και αναπαραγωγικών οδών. Το επίπεδο με καμία παρατηρήσιμη ανεπιθύμητη ενέργεια (NOAEL) για αυτά τα ευρήματα ήταν χαμηλότερο από τα επίπεδα ανθρώπινης κλινικής έκθεσης στην ενδεδειγμένη θεραπευτική δόση.

Η καβοζαντινίβη δεν έχει δείξει μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο ικανότητα σε μια συνήθη σειρά από γενετοξικούς προσδιορισμούς.



Η καβοζαντινίβη δεν ήταν καρκινογόνος στο μοντέλο ποντικών *gasH2* σε μια ελαφρώς υψηλότερη έκθεση από την προβλεπόμενη ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση.

Το καρκινογόνο δυναμικό της καβοζαντινίβης έχει αξιολογηθεί σε δύο είδη: διαγονιδιακούς ποντικούς *gasH2* και αρουραίους Sprague-Dawley. Στη διετή μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, τα νεοπλασματικά ευρήματα που σχετίζονται με την καβοζαντινίβη αποτελούνταν από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθους φαιοχρωμοκυτώματος, μόνο του ή σε συνδυασμό με κακόηθες φαιοχρωμοκύτωμα / σύνθετο κακόηθες φαιοχρωμοκύτωμα του μυελού των επινεφριδίων και στα δύο φύλα, σε εκθέσεις αρκετά κάτω από την προβλεπόμενη έκθεση στον άνθρωπο. Η κλινική σημασία των παρατηρηθέντων νεοπλασματικών βλαβών σε αρουραίους είναι αβέβαιη, αλλά είναι πιθανό να είναι χαμηλή.

Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους έχουν δείξει μειωμένη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ολιγοσπερμία σε αρσενικούς σκύλους σε επίπεδα έκθεσης κάτω από τα επίπεδα ανθρώπινης κλινικής έκθεσης στην ενδεδειγμένη θεραπευτική δόση.

Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης διεξήχθησαν σε αρουραίους και κουνέλια. Σε αρουραίους, η καβοζαντινίβη προκάλεσε μετεμφυτευτική απώλεια, εμβρυϊκό οίδημα, χειλοεσχιστία, δερματική απλασία και λοξή ή ατροφική ουρά. Σε κουνέλια, η καβοζαντινίβη επέφερε αλλαγές στον εμβρυϊκό μαλακό ιστό (μειωμένο μέγεθος σπλήνας, μικρός ή καθόλου ενδιάμεσος πνευμονικός λοβός) και αυξημένη εμβρυϊκή εμφάνιση των συνολικών δυσμορφιών. Το επίπεδο NOAEL για τα ευρήματα εμβρυϊκής τοξικότητας και τερατογένεσης ήταν χαμηλότερο από τα επίπεδα ανθρώπινης κλινικής έκθεσης στην ενδεδειγμένη θεραπευτική δόση.

Νεανικοί αρουραίοι (συγκρίσιμοι με παιδιατρικό πληθυσμό >2 ετών) στους οποίους χορηγήθηκε καβοζαντινίβη έδειξαν αυξημένες παραμέτρους WBC, μειωμένη αιματοποίηση, εφηβικό/άνωριμο θηλυκό αναπαραγωγικό σύστημα (χωρίς καθυστερημένο κολπικό άνοιγμα), ανωμαλίες δοντιών, μειωμένη οστική περιεκτικότητα και πυκνότητα σε μέταλλα, χρώση ήπατος και λεμφοειδής υπερπλασία. Τα ευρήματα στη μήτρα/ωοθήκες και η μειωμένη αιματοποίηση εμφανίζονται παροδικά, ενώ οι επιδράσεις στις οστικές παραμέτρους και η χρώση ήπατος διατηρήθηκαν. Νεανικοί αρουραίοι (συγκρίσιμοι με παιδιατρικό πληθυσμό <2 ετών) έδειξαν παρόμοια σχετιζόμενα με τη θεραπεία ευρήματα, αλλά εμφανίστηκαν πιο ευαίσθητοι στην σχετιζόμενη με την καβοζαντινίβη τοξικότητα σε συγκρίσιμα επίπεδα δόσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Άνυδρη λακτόζη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Κροσκαρμελόζη νατρίου  
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο,  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη μεμβράνης

Υπρομελλόζη 2910  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Τριακετίνη  
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Blister PVC/PCTFE με υποστήριξη φύλλου αλουμινίου, αφαιρούμενου με ώθηση, το οποίο περιέχει 7 επικαλυμμένα με υμένιο δισκία. Κάθε χάρτινη συσκευασία περιέχει 4 blisters με 28 επικαλυμμένα με υμένιο δισκία.

Φιάλη HDPE με καπάκι από πολυπροπυλένιο ασφαλείας για παιδιά και τρία δοχεία αποξηραντικού από πηκτή πυριτίου. Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1136/001  
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1136/003  
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1136/005  
EU/1/16/1136/006

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Σεπτεμβρίου 2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ ΚΑΝΑΔΑΣ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων  
Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
ΓΑΛΛΙΑ

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ(7), της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκρισή.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καβοζαντινίβη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδόναμη με 20 mg καβοζαντινίβης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Χρήση από το στόμα.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1136/001  
EU/1/16/1136/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

CABOMETYX 20 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPES)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καβοζαντινίβη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καβοζαντινίβη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινίβης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Χρήση από το στόμα.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1136/003  
EU/1/16/1136/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

CABOMETYX 40 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPES)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καβοζαντινίβη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καβοζαντινίβη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινίβης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Χρήση από το στόμα.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1136/005  
EU/1/16/1136/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

CABOMETYX 60 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPES)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καβοζαντινίβη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καβοζαντινίβη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινίβης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Χρήση από το στόμα.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ  
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1136/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καβοζαντινίβη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινίβης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Χρήση από το στόμα.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ  
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1136/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καβοζαντινίβη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινίβης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Χρήση από το στόμα.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ  
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1136/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
καβοζαντινίβη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το CABOMETYX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CABOMETYX
3. Πώς να πάρετε το CABOMETYX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το CABOMETYX
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το CABOMETYX και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το CABOMETYX

Το CABOMETYX είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία, καβοζαντινίβη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- προχωρημένων σταδίων ενός τύπου καρκίνου των νεφρών που ονομάζεται νεφροκυτταρικό καρκίνωμα
- του καρκίνου του ήπατος σε ενήλικες που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με συγκεκριμένο αντικαρκινικό φάρμακο (σοραφενίμπη).

##### Πώς δρα το CABOMETYX

Το CABOMETYX μπλοκάρει τη δράση των πρωτεϊνών που λέγονται υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης (RTKs) και εμπλέκονται στην αύξηση των κυττάρων και την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων που τα τροφοδοτούν. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι δυνατό να εμφανιστούν σε υψηλές ποσότητες στα καρκινικά κύτταρα και μπλοκάροντας τη δράση τους το CABOMETYX μπορεί να επιβραδύνει το ρυθμό με τον οποίο αυξάνεται ο όγκος και συμβάλλουν στην αποκοπή της παροχής του αίματος που χρειάζεται ο καρκίνος.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CABOMETYX

##### Μην πάρετε το CABOMETYX

- σε περίπτωση αλλεργίας στην καβοζαντινίβη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το CABOMETYX σε περίπτωση:

- υψηλής αρτηριακής πίεσης
- διάρροιας
- πρόσφατου ιστορικού αιμορραγίας μεγάλου βαθμού
- που είχατε υποβληθεί σε χειρουργείο εντός του τελευταίου μήνα (ή εάν έχουν προγραμματιστεί χειρουργικές επεμβάσεις), περιλαμβανομένων οδοντιατρικών διαδικασιών
- φλεγμονώδους εντερικής νόσου (για παράδειγμα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα ή εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα)
- πρόσφατου ιστορικού πήγματος αίματος στο πόδι, εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιακής προσβολής
- που έχετε νεφρική ή ηπατική νόσο.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν επηρεάζεστε από οποιαδήποτε από αυτά.** Μπορεί να χρειάζεστε θεραπεία για αυτά ή ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση του CABOMETYX ή να διακόψει τη θεραπεία εντελώς. Δείτε επίσης την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το CABOMETYX δεν συνιστάται για παιδιά ή έφηβους. Δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις του CABOMETYX σε άτομα μικρότερα των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και CABOMETYX**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Κι αυτό επειδή το CABOMETYX μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν μερικά άλλα φάρμακα. Επίσης μερικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το CABOMETYX. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι ο γιατρός πρέπει να αλλάξει τη δόση που λαμβάνετε. Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας για κάθε φάρμακα, αλλά ιδίως εάν παίρνετε:

- Φάρμακα που θεραπεύουν μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και ποσακοναζόλη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων (αντιβιοτικά), όπως ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και ριφαμικίνη
- Αλλεργικά φάρμακα, όπως φεξοφεναδίνη και ρανολαζίνη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας ή των σπασμών, όπως φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη
- Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), τα οποία χρησιμοποιούνται μερικές φορές για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και παθήσεων που σχετίζονται με την κατάθλιψη, όπως το άγχος
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραίωση του αίματος, όπως η βαρφαρίνη
- Φάρμακα για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή άλλες καρδιακές παθήσεις, όπως αλισκίρηνη, αμπρισεντάνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, ταλινολόλη και ταλβαπτάνη
- Φάρμακα για το διαβήτη, όπως σαξαγλιπτίνη και σιταγλιπτίνη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας, όπως κολχικίνη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του HIV ή AIDS, όπως εφαβιρένζη, ριτοναβίρη, μαραβιρόκη και εμτρισιταβίνη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη από την απόρριψη μολυσμένου (κυκλοσπορίνη) και σχήματα με βάση την κυκλοσπορίνη στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ψωρίαση



Χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά

Αν λαμβάνετε CABOMETYX ενώ χρησιμοποιείτε χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά, τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά μπορεί να μην είναι αποτελεσματικά. Θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη φραγμού (π.χ. προφυλακτικό ή διάφραγμα) ενώ λαμβάνετε CABOMETYX και για τουλάχιστον 4 μήνες αφού ολοκληρωθεί η θεραπεία.

### **Λήψη του CABOMETYX με τροφή**

Δεν πρέπει να λαμβάνετε το CABOMETYX μαζί με φαγητό. Δεν θα πρέπει να τρώτε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν πάρετε το CABOMETYX και για 1 ώρα μετά τη λήψη του φαρμάκου. Αποφύγετε την κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν χυμό γκρέιπφρουτ για όσο διάστημα χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, επειδή μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του CABOMETYX στο αίμα σας.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

**Αποφύγετε την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνετε θεραπεία με CABOMETYX.** Εάν εσείς ή η σύντροφός σας μπορείτε να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε επαρκή αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μιλήστε στον γιατρό σας για τις κατάλληλες αντισυλληπτικές μεθόδους ενώ λαμβάνετε το CABOMETYX (βλ. επίσης, Άλλα φάρμακα και CABOMETYX, παραπάνω).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το CABOMETYX.

**Μιλήστε με τον γιατρό σας ΠΡΙΝ λάβετε το CABOMETYX** εάν εσείς ή η σύντροφός σας σκέφτεστε ή προγραμματίζετε να αποκτήσετε παιδί αφού ολοκληρωθεί η θεραπεία σας. Υπάρχει η πιθανότητα να επηρεαστεί η γονιμότητά σας από τη θεραπεία με το CABOMETYX.

Οι γυναίκες που λαμβάνουν το CABOMETYX δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, επειδή η καβοζαντινίβη ή/και οι μεταβολίτες της μπορεί να απεκκριθούν στο μητρικό γάλα και να προκαλέσουν βλάβη στο παιδί σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Προσέχετε κατά την οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Να θυμάστε ότι η θεραπεία με το CABOMETYX μπορεί να σας κάνει να νιώσετε κουρασμένοι και αδύναμοι και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

### **Το CABOMETYX περιέχει λακτόζη**

Το CABOMETYX περιέχει λακτόζη (έναν τύπο σακχάρου). Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, συζητήστε με το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το CABOMETYX**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θα πρέπει να συνεχίζετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μέχρι να αποφασίσει ο γιατρός σας να διακόψει τη θεραπεία σας. Εάν παρουσιάσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία πιο νωρίς από ό,τι είχε αρχικά προγραμματίσει. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεστε προσαρμογή της δόσης σας.

Το CABOMETYX θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Η συνήθης δόση είναι 60 mg, ωστόσο ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση για εσάς.

Το CABOMETYX δεν πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό. Δεν θα πρέπει να τρώτε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν πάρετε το CABOMETYX και για 1 ώρα μετά τη λήψη του φαρμάκου. Καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι γεμάτο με νερό. Μην σπάτε τα δισκία.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση CABOMETYX από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει περισσότερο CABOMETYX από ό,τι αναφέρεται στις οδηγίες σας, μιλήστε με έναν γιατρό ή πηγαίστε αμέσως στο νοσοκομείο μαζί με τα δισκία και αυτό το φυλλάδιο οδηγιών.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το CABOMETYX**

- Εάν απομένουν ακόμη 12 ώρες ή περισσότερο μέχρι την επόμενη δόση σας, λάβετε τη δόση που παραλείφθηκε μόλις το θυμηθείτε. Λάβετε την επόμενη δόση στην κανονική ώρα.
- Εάν πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας σε λιγότερες από 12 ώρες, μην λάβετε τη δόση που παραλείψατε. Λάβετε την επόμενη δόση σας στην κανονική ώρα.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Εάν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να πάρετε το CABOMETYX σε χαμηλότερη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα για να βοηθήσει στον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών σας.

#### **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες – ίσως χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

- Συμπτώματα που περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα ή πυρετό. Αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις γαστρεντερικής διαταραχής, μιας οπής που αναπτύσσεται στο στομάχι ή στο έντερό σας και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- Σοβαρή ή ανεξέλεγκτη αιμορραγία με συμπτώματα όπως: εμετό με αίμα, μαύρα κόπρανα, αίμα στα ούρα, κεφαλαλγία, βήχας με αίμα.
- Πρήξιμο, πόνος στα χέρια και τα πόδια σας ή λαχάνιασμα.
- Ένα τραύμα που δεν επούλωνεται.
- Σπασμοί, πονοκέφαλοι, σύγχυση ή δυσκολία συγκέντρωσης. Αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις μιας πάθησης που καλείται σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS). Το RPLS είναι σπάνιο (επηρεάζει λιγότερα από 1 στα 100 άτομα).
- Αίσθημα υπνηλίας, σύγχυση ή απώλεια συνείδησης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ηπατικά προβλήματα.

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:**

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Ανακάτεμα στο στομάχι, συμπεριλαμβανομένων διάρροιας, ναυτίας, έμετου, δυσκοιλιότητας, δυσπεψίας και κοιλιακού πόνου
- Φλύκταινες, πόνος στα χέρια ή στις πατούσες των ποδιών, εξάνθημα ή ερυθρότητα του δέρματος
- Μειωμένη όρεξη για φαγητό, απώλεια βάρους, αλλοιωμένη αίσθηση γεύσης
- Κόπωση, αδυναμία, πονοκέφαλος, ζάλη
- Υπέρταση (αύξηση της αρτηριακής πίεσης)
- Αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Ερυθρότητα, οίδημα ή πόνος στο στόμα ή στο λάρυγγα, δυσκολία ομιλίας, βραχνάδα, βήχας,
- Αλλαγές στις αιματολογικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της γενικής υγείας και της λειτουργίας των οργάνων σας (συμπεριλαμβανομένου του ήπατος και των νεφρών), χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών στο αίμα (όπως μαγνήσιο, ασβέστιο)
- Δύσπνοια
- Μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: κόπωση, αύξηση βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθημα κρύου και ξηροδερμία
- Οίδημα στα πόδια και στα χέρια

### Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Απόστημα (συλλογή πύου, με οίδημα και φλεγμονή)
- Αφυδάτωση
- Κουδούνισμα στα αφτιά
- Πήγματα αίματος στις φλέβες, αρτηρίες και πνεύμονες
- Χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων και λευκών αιμοσφαιρίων
- Χαμηλό επίπεδο λευκωματίνης στο αίμα
- Αυξημένο ή μειωμένο επίπεδο γλυκόζης στο αίμα
- Μείωση των επιπέδων ασβεστίου, νατρίου και φωσφορικού άλατος στο αίμα
- Αύξηση στο επίπεδο του καλίου στο αίμα
- Αυξημένο επίπεδο χολερυθρίνης στο αίμα (που μπορεί να οδηγήσει σε ίκτερο / κίτρινο δέρμα ή μάτια)
- Αύξηση των επιπέδων αμυλάσης στο αίμα
- Αύξηση των επιπέδων λιπάσης στο αίμα
- Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα
- Μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, αίσθημα καύσου ή πόνο στα άκρα
- Επώδυνο σχίσιμο ή μη φυσιολογική σύνδεση των ιστών στο σώμα
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ανέβασμα των οξέων του στομαχιού)
- Αιμορροΐδες
- Ξηροστομία και πόνος στο στόμα
- Αίσθημα υπνηλίας, σύγχυσης ή απώλειας συνείδησης λόγω προβλημάτων στο συκώτι
- Ξηροδερμία, σοβαρός κνησμός του δέρματος, ακμή
- Αλωπεκία (απώλεια μαλλιών και αραίωση), αλλαγή χρώματος μαλλιών
- Πόνος στα χέρια, πόδια και αρθρώσεις, μυϊκούς σπασμούς
- Πρωτεΐνη στα ούρα (εμφανίζεται σε εξετάσεις)

### Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 στα 100 άτομα)

- Σπασμοί
- Χαμηλό επίπεδο ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα)
- Αίσθημα καύσου ή τσούξιμο της γλώσσας
- Φλεγμονή του παγκρέατος
- Μείωση της ροής της χολής από το ήπαρ
- Βλάβη των οστών στο σαγόνι
- Αύξηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων του αίματος στο αίμα
- Επιπλοκές τραύματος

### Μη γνωστές ( άγνωστο ποσοστό ατόμων που έχουν επηρεαστεί)

- Εγκεφαλικό
- Εμφραγμα

### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το CABOMETYX

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κάρτα blister στην επισήμανση της φιάλης και τη χάρτινη συσκευασία μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το CABOMETYX**

Η δραστική ουσία είναι η καβοζαντινίβη (S)-μηλική.

Επικαλυμένα με υμένιο δισκία CABOMETYX 20 mg: Κάθε δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινίβης.

Επικαλυμένα με υμένιο δισκία CABOMETYX 40 mg: Κάθε δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινίβης.

Επικαλυμένα με υμένιο δισκία CABOMETYX 60 mg: Κάθε δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινίβης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- **Περιεχόμενο δισκίου:** μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, λακτόζη άνυδρη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, κροσκαρμελόζη νατρίου, κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο (βλέπε παράγραφο 2 για το περιεχόμενο σε λακτόζη)
- **Επικάλυψη μεμβράνης:** υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), τριακετίνη, κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

### **Εμφάνιση του CABOMETYX και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CABOMETYX 20 mg είναι κίτρινα, στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CABOMETYX 40 mg είναι κίτρινα, τριγωνικού σχήματος χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CABOMETYX 60 mg είναι κίτρινα, οβάλ σχήματος χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία CABOMETYX είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες που περιέχουν είτε 4 κάρτες blister με 7 δισκία έκαστη (28 συνολικά) είτε μια πλαστική φιάλη με 30 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

## **Παρασκευαστής**

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu, Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**

Ipsen NV Guldenstopenpark 87  
B-9820 Merelbeke  
België /Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

### **Italia**

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

### **България,**

PharmaSwiss EOOD  
16, Troyanski Prohod Street,  
Floor 3, Office 8, Lagera,  
1612 Sofia  
Тел.: +359 2 8952 110

### **Latvija**

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

### **Česká republika**

Ipsen Pharma, o.s. Olbrachtova 2006/9,  
140 00 Praha 4  
Tel: + 420 242 481 821

### **Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Narbuto g. 08103 Vilnius5,  
08103 Vilnius  
Tel. + 370 700 33305

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

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Kista Science Tower  
Färögatan 33  
SE- 164 51 Kista  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

### **Magyarország**

Ipsen Pharma SAS Magyarországi Kereskedelmi  
Képviselet  
Árbóc utca 6.  
H- 1133 Budapest  
Tel.: +36-1-555-5930

### **Deutschland, Österreich**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Polska**

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

### **Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

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

### **Portugal**

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Alameda Fernão Lopes, nº 16a-1º  
Miraflores P-1495 - 190 Algés  
Portugal  
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

### **España**

### **România**

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

**France,**

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

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.  
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,  
Hrvatska  
Tel: +385 1 6311 833  
Fax: +385 1 6311 844

**Ireland**

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

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

**Slovenija**

PharmaSwiss d.o.o.  
Brodišče 32  
SI-1236 Trzin  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.