

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg καβοζαντινίβη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρή κάψουλα.

Οι σκληρές κάψουλες είναι γκρι με την ένδειξη «XL184 20mg» εκτυπωμένη με μαύρο χρώμα στο κύριο τμήμα της κάψουλας. Η κάψουλα περιέχει υπόλευκη έως λευκή πούδρα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το COMETRIQ ενδείκνυται για τη θεραπεία μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς σε ενήλικες ασθενείς με προοδευτική, ανεγχείρητη, τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.

Για ασθενείς στους οποίους η κατάσταση της μετάλλαξης του ογκογονιδίου Rearranged during Transfection (RET) δεν είναι γνωστή ή είναι αρνητική, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ένα πιθανό χαμηλότερο όφελος προτού ληφθεί η απόφαση για την εξατομικευμένη θεραπεία (βλ. σημαντικές πληροφορίες στις παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με COMETRIQ θα πρέπει να αρχίζει από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του COMETRIQ είναι 140 mg μία φορά ημερησίως, λαμβανόμενη ως μία πορτοκαλί κάψουλα 80 mg και τρεις γκρι κάψουλες 20 mg. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επωφελείται πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Θα πρέπει να αναμένεται ότι στην πλειονότητα των ασθενών στους οποίους χορηγείται θεραπεία με COMETRIQ θα απαιτηθεί μία ή περισσότερες προσαρμογές δόσης (μείωση ή/και διακοπή) εξαιτίας της τοξικότητας. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια των πρώτων οκτώ εβδομάδων θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διαχείριση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου δυνατό να απαιτήσει προσωρινή διακοπή ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με COMETRIQ. Όταν η μείωση δόσης είναι απαραίτητη, συνιστάται η μείωση στα 100 mg ημερησίως, λαμβανόμενη ως μία πορτοκαλί κάψουλα 80 mg και μία γκρι κάψουλα 20 mg και, στη συνέχεια, σε 60 mg ημερησίως, λαμβανόμενη ως τρεις γκρι κάψουλες 20 mg.

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.

Επειδή τα περισσότερα συμβάντα μπορούν να συμβούν νωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογεί τον ασθενή στενά κατά τη διάρκεια των πρώτων οκτώ εβδομάδων θεραπείας για να καθορίσει εάν υπάρχει βάσιμος λόγος για τις αλλαγές στη δόση. Συμβάντα που γενικώς έχουν πρώιμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υποασβεστιαμία, υποκαλιαίμια, θρομβοκυτοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαιθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES) και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (πόνος στην κοιλιά ή στο στόμα, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος).

Η εμφάνιση μερικών σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (όπως γαστρεντερικό συρίγγιο) μπορεί να εξαρτάται από τη συσσωρευτική δόση και μπορεί να παρουσιαστούν σε μετέπειτα στάδιο θεραπείας.

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

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.

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών). Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μια τάση στον αυξημένο ρυθμό ΣΑΣ σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Φυλή

Υπάρχει λίγη εμπειρία με την καβοζαντινίβη σε μη λευκούς ασθενείς.

Νεφρική ανεπάρκεια

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 επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση της καβοζαντινίβης είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Παρακολουθήστε για ανεπιθύμητες ενέργειες και προσαρμόστε τη δόση ή διακόψτε τη δοσολογία όπως απαιτείται (βλ. Παράγραφο 4.2). Η καβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

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

Οι κάψουλες θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες και να μην ανοίγονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του COMETRIQ.

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

Μειώσεις δόσης και διακοπές δόσης συνέβησαν στο 79% και 72%, αντίστοιχα, των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με καβοζαντινίβη σε μια κεντρική κλινική δοκιμή. Απαιτήθηκαν δύο μειώσεις δόσης στο 41% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη μείωση δόσης ήταν 43 ημέρες και μέχρι την πρώτη διακοπή δόσης ήταν 33 ημέρες. Συνεπώς, συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια των πρώτων οκτώ εβδομάδων θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάτρηση, συρίγγια και ενδοκοιλιακά αποστήματα

Με την καβοζαντινίβη παρατηρήθηκαν σοβαρές γαστρεντερικές διατρήσεις και συρίγγια, μερικές φορές θανατηφόρες, και ενδοκοιλιακά αποστήματα. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε ακτινοθεραπεία, έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ., νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, περιτονίτιδα ή εκκολπωματίτιδα), έχουν διήθηση της τραχείας ή των βρόγχων ή του οισοφάγου, έχουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επούλωση) ή έχουν επιπλοκές από προηγούμενη ακτινοθεραπεία στη θωρακική κοιλότητα (συμπεριλαμβανομένου του μεσοπνευμονίου) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρήσεων και συριγγίων. Τα συρίγγια εκτός του γαστρεντερικού συστήματος θα πρέπει να αποκλειστούν όπως κρίνεται κατάλληλο στις περιπτώσεις εκδήλωσης βλεννογονίτιδας μετά την έναρξη της θεραπείας. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που παρουσιάσουν γαστρεντερική διάτρηση, ή γαστρεντερικό ή μη γαστρεντερικό συρίγγιο.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Με την καβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί φλεβική θρομβοεμβολή και αρτηριακή θρομβοεμβολή. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο, ή που έχουν ιστορικό, αυτών των ενεργειών. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή άλλη κλινικά σημαντική αρτηριακή θρομβοεμβολική επιπλοκή.

Αιμορραγία

Με την καβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί αιμορραγία. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις για εμπλοκή της τραχείας ή των βρόγχων με όγκο ή με ιστορικό αιμόπτυσης πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγηθεί σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία ή πρόσφατη αιμόπτυση.

Επιπλοκές τραυμάτων

Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυμάτων. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, 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 καρβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί υπέρταση. 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 καρβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και έμμονη παρά τη αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καρβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καρβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί.

Οστεονέκρωση

Με την καρβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ). Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Για επεμβατικές οδοντιατρικές επεμβάσεις, η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να παρακρατηθεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, εάν είναι δυνατό. Θα πρέπει να ληφθεί προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ΟΝΓ, όπως διφωσφονικά. Διακόψτε την καρβοζαντινίβη σε ασθενείς που εκδηλώσουν ΟΝΓ.

Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων

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

Πρωτεϊνουρία

Με την καρβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Η καρβοζαντινίβη 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 καρβοζαντινίβη. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με RPLS.

Παράταση διαστήματος QT

Η καρβοζαντινίβη 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 ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Όταν χρησιμοποιείται καρβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης με ΗΚΓ και ηλεκτρολύτες (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η συγχρηγούμενη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4, οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις καρβοζαντινίβης στο πλάσμα, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4

Η καρβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρηγίση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καρβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρηγίση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καρβοζαντινίβη. (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-gr) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων P-gr στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gr (π.χ., φεξοφεναδίνη, αλισκιδίνη, αμπρισεντάνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαραβιρόκη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολβαπτάνη) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη.

Αναστολείς MRP2

Η χορήγηση των αναστολέων MRP2 μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξήσεις στη συγκέντρωση καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη) θα πρέπει να προσεγγιστεί με προσοχή.

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 συγχωρήγηση 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 καβοζαντινίβης (4,3 φορές) και μείωσε την έκθεση καβοζαντινίβης στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση (AUC) κατά 77%. Η χρόνια συγχωρήγηση 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 συγχωρήγηση του αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (PPI) εσομεπραζόλης (40 mg κάθε ημέρα για 6 ημέρες) με μία εφάπαξ δόση 100 mg καβοζαντινίβη 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 H₂ και αντιόξινα) με την καβοζαντινίβη.

Αναστολείς MRP2

Τα δεδομένα *in vitro* αποδεικνύουν ότι η καβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα του MRP2. Συνεπώς, η χορήγηση των αναστολέων MRP2 μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξήσεις στη συγκέντρωση καβοζαντινίβης στο πλάσμα.

Παράγοντες συμπλοκοποίησης χολικών αλάτων

Οι παράγοντες συμπλοκοποίησης χολικών αλάτων, όπως η χολεστυραμίνη και το cholestagel, μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την καβοζαντινίβη και μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση (ή την επαναπορρόφηση) με αποτέλεσμα πιθανά μειωμένη έκθεση (βλ. Παράγραφο 5.2). Η κλινική σημασία αυτών των πιθανών αλληλεπιδράσεων δεν είναι γνωστή.

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 πρωτεΐνης πλάσματος του cabozantinib (παράγραφος 5.2) μπορεί να είναι δυνατή η αλληλεπίδραση εκτόπισης των πρωτεϊνών του πλάσματος με βαρφαρίνη. Σε περίπτωση ενός τέτοιου συνδυασμού, πρέπει να παρακολουθούνται οι τιμές INR.

Υποσπρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης

Η καβοζαντινίβη ήταν αναστολέας (IC₅₀ = 7,0 μΜ), αλλά όχι υπόσπρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-gp σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχορηγούμενων υποσπρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποσπρώματος P-gp (π.χ., φεξοφенаδίνη, αλίσκικρένη, 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).

Εγκυμοσύνη

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. Βάση 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 μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συνηθισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την καβοζαντινίβη είναι η πνευμονία, η φλεγμονή των βλεννογόνων, η υποασβεστιαμία, η δυσφαγία, η αφυδάτωση, η πνευμονική εμβολή και η υπέρταση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού

(που εμφάνισε τουλάχιστον το 20% των ασθενών) περιλάμβαναν διάρροια, PPES, μειωμένο βάρος, μειωμένη όρεξη για φαγητό, ναυτία, κόπωση, δυσγευσία, αλλαγές του χρώματος μαλλιών, υπέρταση, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, έμετο, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, και δυσφωνία.

Οι πιο συνηθισμένες ανωμαλίες εργαστηριακών τιμών ήταν αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT), αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (ALP), λεμφοπενία, υπασβεστιαμία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, υποφωσφοραιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υπομαγνησιαιμία και υποκαλσιαιμία.

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 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 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για την καρβοζαντινίβη

Κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		απόστημα (συμπεριλαμβανομένου σπλαχνικού, δερματικού, οδοντικού), πνευμονία, θυλακίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης δερματικής, στοματικής, γενετήσιας)	ασπεργίλλωμα	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		υποθυρεοειδισμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη για φαγητό, υποασβεστιαμία, υποφωσφοραιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υποκαλσιαιμία, υπομαγνησιαιμία	αφυδάτωση, υπολευκοματιναιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		άγχος, κατάθλιψη, κατάσταση σύγχυσης	μη φυσιολογικά όνειρα, παραλήρημα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζάλη	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, αγευσία, τρόμος	αταξία, απόσπαση προσοχής, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, απώλεια συνείδησης, διαταραχή ομιλίας, σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας	

Κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές		θολή όραση	καταρράκτης, επιπεφυκίτιδα	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		πόνος αυτιού, εμβοή	υποακουσία	
Καρδιακές διαταραχές		κολπική μαρμαρυγή	στηθάγχος, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	έμφραγμα μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση	υπόταση, φλεβική θρόμβωση, ωχρότητα, περιφερειακό κρύο	αρτηριακή θρόμβωση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δυσφωνία, στοματοφαρυγγικός πόνος	μη γαστρεντερικό συρίγγιο (συμπεριλαμβανομένου τραχειακού, πνευμονομεσοπνευμόνιου, τραχειο-οισοφαγικού), πνευμονική εμβολή, αιμορραγία αναπνευστικής οδού (συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής, βρογχικής, τραχειακής), εισροφητική πνευμονία	ατελεκτασία, φαρυγγικό οίδημα, πνευμονίτιδα	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, ναυτία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, εμετός, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία, δυσφαγία, γλωσσοδυνία	γαστρεντερική διάτρηση, γαστρεντερική αιμορραγία, παγκρεατίτιδα, αιμορροΐδα, ραγάδα πρωκτού, φλεγμονή πρωκτού, χειλίτιδα	γαστρεντερικό συρίγγιο, οισοφαγίτιδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		χολολιθίαση		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, αλλαγές του χρώματος μαλλιών, εξάνθημα, ξηροδερμία, αλωπεκία, ερύθημα	υπερκεράτωση, ακμή, φλύκταινες, μη φυσιολογική ανάπτυξη μαλλιών, δερματική απολέπιση, δερματική υπομελάγχρωση	δερματικό έλκος, τελαγγειεκτασία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί	μυοσκελετικός θωρακικός πόνος, οστεονέκρωση της γνάθου	ραβδομύολυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		πρωτεϊνουρία, δυσουρία, αιματοουρία	οξεία νεφρική ανεπάρκεια	

Κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			αμηνόρροια, κολπική αιμορραγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση	μειωμένη επούλωση τραυμάτων, ρίγος, οίδημα προσώπου	κύστη, πόνος του προσώπου, τοπικοποιημένο οίδημα	
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT, AST και ALP ορού, αυξημένα LDH αίματος, αυξημένα TSH αίματος, λεμφοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία	αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος	μειωμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, αυξημένα ηωσινόφιλα, αυξημένα αιμοπετάλια	

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παρατηρήθηκε τιμή θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) άνω του φυσιολογικού μετά την πρώτη δόση στο 57% των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη έναντι του 19% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (ανεξάρτητα από τις τιμές γραμμής βάσης). Το ενενήντα δύο τοις εκατό των ασθενών στο σκέλος καβοζαντινίβης είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε θυρεοειδεκτομή και το 89% λάμβανε θυρεοειδικές ορμόνες πριν την πρώτη δόση.

Παρατηρήθηκε αύξηση του διορθωμένου διαστήματος QT κατά Fridericia (QTcF) κατά 10 - 15 ms την Ημέρα 29 (αλλά όχι την Ημέρα 1), σε σχέση με τη γραμμή βάσης, μετά την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη (σε δόση 140 mg qd), σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη με καρκινοπαθείς. Αυτή η επίδραση δεν σχετίστηκε με μια αλλαγή στη μορφολογία της μορφής του καρδιακού κύματος ή νέων ρυθμών. Κανένας ασθενής που λάμβανε θεραπεία με καβοζαντινίβη δεν είχε QTcF >500 ms.

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται 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, οι επόμενες δόσεις καβοζαντινίβης πρέπει να διακόπτονται και να εφαρμοστεί υποστηρικτική περίθαλψη. Οι μεταβολικοί κλινικοί εργαστηριακοί παράμετροι θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον εβδομαδιαία ή όπως κρίνονται κλινικά κατάλληλοι 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 συμπεριλαμβανομένης της RET, του υποδοχέα GAS6 (AXL), του υποδοχέα παράγοντα βλαστικών κυττάρων (KIT) και της ομοιάζουσας με το Fms τυροσινικής κινάσης-3 (FLT3).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Η αποτελεσματικότητα με την καβοζαντινίβη παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, με RET άγριου τύπου ή μεταλλαγμένο RET.

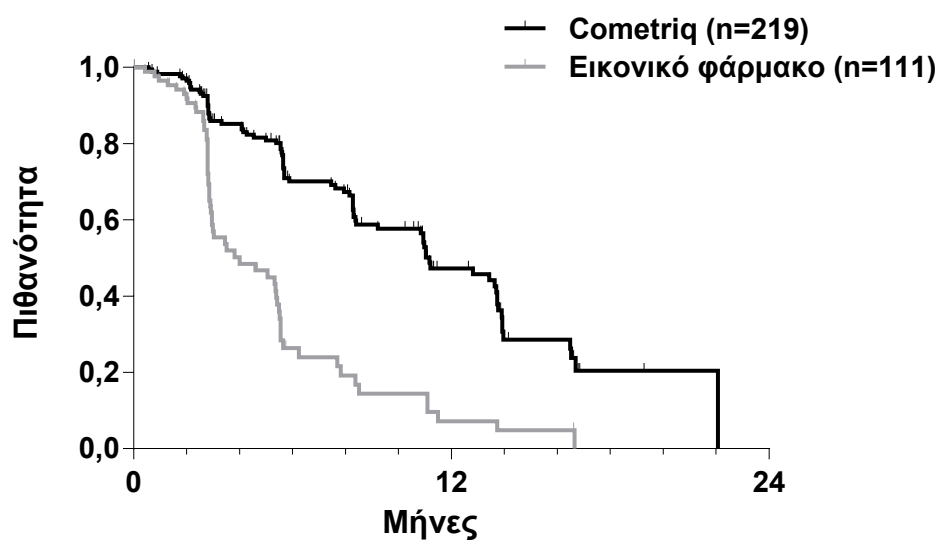
Κλινικά δεδομένα στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη που σύγκρινε την καβοζαντινίβη (N = 219) με εικονικό φάρμακο (N = 111) διεξήχθη σε ασθενείς με προοδευτικό, ανεγχειρήτο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και ακτινογραφικά τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου εντός 14 μηνών πριν από την είσοδο στη μελέτη. Ο πρωτεύων στόχος ήταν η σύγκριση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε ασθενείς που λαμβάνουν καβοζαντινίβη έναντι ασθενών που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν η σύγκριση του ποσοστού συνολικής απόκρισης (ORR) και της συνολικής επιβίωσης (OS). Χρησιμοποιήθηκε μια κεντροποιημένη, ανεξάρτητη τυφλοποιημένη εξέταση των δεδομένων απεικόνισης στην αξιολόγηση των PFS και ORR. Οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Το αποτέλεσμα της ανάλυσης PFS, βάσει της αξιολόγησης RECIST κεντρικής εξέτασης, έδειξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια της PFS με την καβοζαντινίβη έναντι του εικονικού φαρμάκου: η διάμεση διάρκεια ήταν 11,2 μήνες για ασθενείς στο σκέλος καβοζαντινίβης έναντι 4,0 μηνών για ασθενείς στο σκέλος εικονικού φαρμάκου (διαστρωματοποιημένος λόγος κινδύνου [HR] = 0,28, 95% CI: 0,19, 0,40, $p < 0,0001$, Εικόνα 1). Τα αποτελέσματα PFS ήταν συνεπή σε όλες τις υποομάδες γραμμής βάσης και δημογραφικές υποομάδες που αξιολογήθηκαν, περιλαμβανομένης προηγούμενης θεραπείας με αναστολείς τυροσινικών κινασών (η οποία μπορεί να αποτελούνταν από φάρμακα που στόχευαν οδούς που σχετίζονταν με αντι-αγγειογένεση), κατάστασης μετάλλαξης RET (περιλαμβανομένων ασθενών για τους οποίους έχει τεκμηριωθεί ότι δεν έχουν μεταλλάξεις RET), προηγούμενης κατάστασης αντικαρκινικών ή ακτινοθεραπείας ή της ύπαρξης μετάστασης στα οστά.

Το ORR ήταν 27,9% και 0% για ασθενείς στο σκέλος καβοζαντινίβης και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα ($p < 0,0001$, Πίνακας 2). Η διάμεση διάρκεια των αντικειμενικών αποκρίσεων ήταν 14,6 μήνες (95% CI: 11,1, 17,5) για ασθενείς στο σκέλος καβοζαντινίβης.

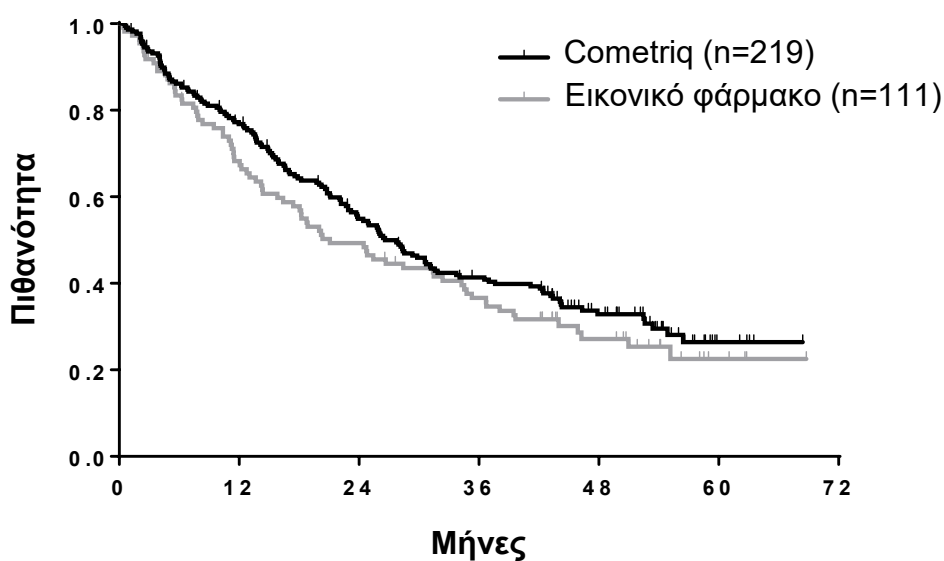
Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο								
Μήνας	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Εικονικό φάρμακο	111	35	11	6	3	2	0	0

Η τελική ανάλυση της OS διεξήχθη μετά από 218 συμβάντα (θάνατοι) και εμφανίζει μια τάση για αύξηση στη διάμεση επιβίωση 5,5 μήνες στο σκέλος της καβοζαντινίβης: διάμεσο (μήνες) 26,6 καβοζαντινίβης έναντι 21,1 εικονικό φάρμακο (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Εικόνα 2: Καμπύλη ολικής επιβίωσης Kaplan-Meier



Πίνακας 2: Σύνοψη των βασικών ευρημάτων αποτελεσματικότητας

	Καβοζαντινίβη	Εικονικό φάρμακο
Διάρκεια επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου	11,2 μήνες	4,0 μήνες
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001	
Διάρκεια ολική επιβίωση	26,6 μήνες	21,1 μήνες
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Συνολικό ποσοστό απόκρισης^a (95% CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p <0,0001	
Διάρκεια απόκρισης, Διάρκεια (95% CI)	14,6 μήνες (11,1, 17,5)	Δ/Ε
Ποσοστό ελέγχου νόσου^b (95% CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Απόκριση καλσιτονίνης^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Απόκριση CEA^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Απόκριση = CR + PR

^b Ποσοστό ελέγχου νόσου = SD + ORR

^c Περιλαμβάνονται ασθενείς που ήταν αξιολογήσιμοι για απόκριση

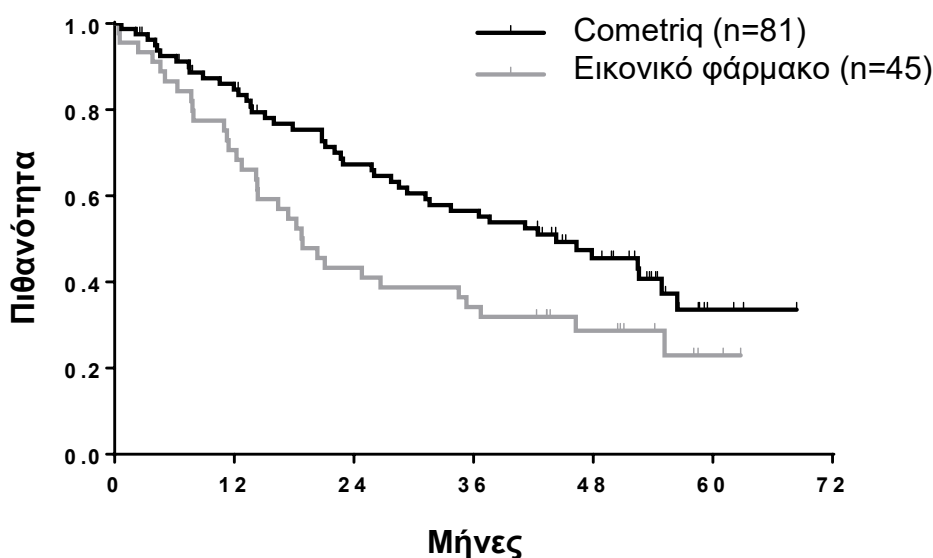
Κατάσταση μετάλλαξης RET

Από τους 215 ασθενείς με επαρκή δεδομένα για τον καθορισμό της κατάστασης μετάλλαξης, το 78,6% (n=169) ταξινομήθηκαν ως θετικοί για μετάλλαξη *RET* (126 εκ των οποίων ήταν θετικά για τη μετάλλαξη M918T) και το 21,4% (n=46) ταξινομήθηκαν ως αρνητικοί για μετάλλαξη *RET*. Για επιπρόσθετους 115 ασθενείς, η κατάσταση μετάλλαξης *RET* δεν ήταν δυνατό να καθορισθεί ή ήταν ασαφής. Και οι τρεις υποομάδες έδειξαν αυξημένη PFS στο σκέλος καβοζαντινίβης σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου (HR ίσα με 0,23, 0,53 και 0,30 για υποομάδες θετικές, αρνητικές και άγνωστες για μετάλλαξη *RET*, αντίστοιχα). Τα αντικειμενικά ποσοστά απόκρισης που μετρήθηκαν σε αυτές τις υποομάδες ήταν γενικά συνεπή με τα αποτελέσματα PFS, με τις υποομάδες θετικές, αρνητικές και άγνωστες για μετάλλαξη *RET* να εμφανίζουν ποσοστά απόκρισης όγκων 32%, 22% και 25%, αντίστοιχα.

Περαιτέρω γενετική ανάλυση έδειξε ότι ένα μικρό ποσοστό των ασθενών εμφάνισαν σωματικές μεταλλάξεις όγκων στα *HRAS*, *KRAS* ή *NRAS*. Αυτοί οι ασθενείς (n=16) έδειξαν σημαντική παράταση της PFS (HR ίσο με 0,15) και ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης ίσο με 31%. Οι ασθενείς με αρνητική μετάλλαξη *RET* χωρίς ενδείξεις μετάλλαξης RAS (n=33) έδειξαν μειωμένο όφελος PFS όταν λάμβαναν καβοζαντινίβη (HR ίσο με 0,87) και χαμηλότερο ποσοστό απόκρισης 18% σε σύγκριση με άλλες υποομάδες μετάλλαξης.

Μια σημαντική βελτίωση στην OS παρατηρήθηκε στην υποομάδα ασθενών με θετική μετάλλαξη M918T *RET* (n=81/219 σκέλος καβοζαντινίβης): 44,3 μήνες στο σκέλος καβοζαντινίβης έναντι 18,9 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου (HR = 0,60, p = 0,0255). Δεν υπήρξε καμία βελτίωση στην OS για τις υποομάδες ασθενών με αρνητική μετάλλαξη M918T *RET* και άγνωστες υποομάδες.

Εικόνα 3: Ανάλυση Kaplan-Meier της OS μεταξύ ασθενών με μετάλλαξη M918T RET



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την καβοζαντινίβη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των κακοηθών συμπαγών όγκων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση καβοζαντινίβης από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις καβοζαντινίβης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν 2 έως 5 ώρες μετά τη δόση. Τα προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος – χρόνου δείχνουν μια δεύτερη κορυφή απορρόφησης περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση, γεγονός που υποδεικνύει ότι η καβοζαντινίβη μπορεί να υπόκεινται σε εντεροηπατική επανακυκλοφορία.

Οι επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις καβοζαντινίβης στα 140 mg για 19 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μέση συσσώρευση καβοζαντινίβης περίπου 4 έως 5 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 καβοζαντινίβης.

Κατανομή

Η καβοζαντινίβη δεσμεύεται ισχυρά σε πρωτεΐνες *in vitro* στο ανθρώπινο πλάσμα ($\geq 99,7\%$). Βάσει του μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PK), ο όγκος διανομής (V/F) είναι περίπου 349 L (SE: $\pm 2,73\%$). Η δέσμευση πρωτεϊνών δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια μειωμένη 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-οξειδίο, προϊόν διάσπασης αμιδίου XL184, μονοϋδροξυ θεικό XL184 και θεικό προϊόν διάσπασης 6-δεσμεθυλαμιδίου. Δύο μη συζευγμένοι μεταβολίτες (XL184-N-οξειδίο και προϊόν διάσπασης αμιδίου XL184), οι οποίοι κατέχουν <1% της ικανότητας αναστολής κινάσης στο στόχο της μητρικής καβοζαντινίβης, αντιπροσωπεύουν καθένας <10% της συνολικής έκθεσης πλάσματος που σχετίζεται με το φάρμακο.

Η καβοζαντινίβη είναι ένα υπόστρωμα για το μεταβολισμό CYP3A4 *in vitro*, ως εξουδερωτικό 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 εξουδερωτικά αντισώματα στα CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 και CYP2E1 δεν είχαν επίδραση στο σχηματισμό μεταβολιτών της καβοζαντινίβης. Ένα εξουδερωτικό αντίσωμα στο CYP2C9 έδειξε ελάχιστη επίδραση στο σχηματισμό μεταβολικών καβοζαντινίβης (δηλ., μείωση <20%).

Αποβολή

Η τελική ημίσεια ζωή της καβοζαντινίβης στο πλάσμα σε μελέτες μίας εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές είναι περίπου 120 ώρες. Η μέση κάθαρση (CL/F) σε σταθερή κατάσταση σε καρκινοπαθείς υπολογίστηκε 4,4 L/hr σε μια ανάλυση PK πληθυσμού. Εντός μιας περιόδου συλλογής 48 ημερών, μετά από μία εφάπαξ δόση ¹⁴C-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

Αποτελέσματα από μια μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία υποδεικνύουν ότι οι αναλογίες των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων για καβοζαντινίβη πλάσματος, C_{max} και AUC_{0-inf} ήταν 19% και 30% υψηλότερες για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (90% CI για C_{max} 91,60% έως 155,51%, AUC_{0-inf} 98,79% έως 171,26%) και 2% και 6-7% υψηλότερες (90% CI για C_{max} 78,64% έως 133,52%, AUC_{0-inf} 79,61% έως 140,11%) για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί.

Ηπατική ανεπάρκεια

Αποτελέσματα από μια μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία υποδεικνύουν ότι η έκθεση (AUC_{0-inf}) αυξήθηκε κατά 81% και 63% σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα (90% CI για AUC_{0-inf}: 121,44% έως 270,34% για ήπια και 107,37% έως 246,67% για μέτρια). Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί.

Φυλή

Δεν διατίθενται δεδομένα για τον καθορισμό μιας διαφοράς PK 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 γενοτοξικούς προσδιορισμούς. Το καρκινογόνο δυναμικό της καβοζαντινίβης έχει αξιολογηθεί σε δύο

είδη: σε rasH2 διαγονιδιακά ποντίκια και σε Sprague-Dawley αρουραίους. Στη μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών, τα νεοπλασματικά ευρήματα που σχετίζονταν με την καβοζαντινίβη συνίσταντο σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθους φαιοχρωμοκύττωματος, μόνο του ή σε συνδυασμό με κακοήγη φαιοχρωμοκύττωμα / σύνθετο κακοήθες φαιοχρωμοκύττωμα του μυελού των επινεφριδίων και στα δύο φύλα σε εκθέσεις αρκετά κάτω από την προβλεπόμενη έκθεση στον άνθρωπο. Η κλινική σημασία των παρατηρούμενων νεοπλασματικών αλλοιώσεων σε αρουραίους είναι αβέβαιη, αλλά πιθανά είναι χαμηλή. Η καβοζαντινίβη δεν ήταν καρκινογόνος στο μοντέλο ποντικού rasH2 σε λίγο υψηλότερη έκθεση από την ενδεδειγμένη ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση.

Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους έχουν δείξει μειωμένη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά. Επιπλέον, παρατηρήθηκε oligοσπερμία 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, χειλεοσχιστία, δερματική απλασία και λοξή ή ατροφική ουρά. Σε κουνέλια, η καβοζαντινίβη επέφερε αλλαγές στο 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 παράμετρους WBC, μειωμένη αιματοποίηση, εφηβικό/ανώριμο θηλυκό αναπαραγωγικό σύστημα (χωρίς καθυστερημένο κολπικό άνοιγμα), ανωμαλίες δοντιών, μειωμένη οστική περιεκτικότητα και πυκνότητα, χρώση ήπατος και υπερπλασία χοληφόρου πόρου. Τα ευρήματα στη μήτρα/ωοθήκες και η μειωμένη αιματοποίηση εμφανίζονται παροδικά, ενώ οι επιδράσεις στις οστικές παραμέτρους και η χρώση ήπατος διατηρήθηκαν. Δεν έχουν διεξαχθεί αξιολογήσεις σε νεανικούς αρουραίους (συγκρίσιμοι με παιδιατρικό πληθυσμό <2 ετών).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο κάψουλας

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσκαρμελόζη νατρίου
Γλυκολικό αμυλονάτριο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Στεαρικό οξύ

Περιεχόμενο κελύφους

Ζελατίνη
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μελάνη εκτύπωσης

Shellac
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister PVC/PE/PCTFE-Al με υποστήριξη φύλλου αλουμινίου, σφραγισμένο μέσα σε μια δευτερεύουσα θερμοσφραγιζόμενη συσκευασία καρτών.

Κάρτες blister που περιέχουν:

21 κάψουλες 20 mg (δόση 60 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών)

Συσκευασία 28 ημερών που περιέχει:

84 κάψουλες (4 κάρτες blister 21 καψουλών 20 mg) (δόση 60 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

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

EU/1/13/890/001	21 κάψουλες 20 mg (δόση 60 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών)
EU/1/13/890/004	84 κάψουλες (4 κάρτες blister 21 καψουλών 20 mg) (δόση 60 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες

COMETRIQ 80 mg σκληρές κάψουλες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg ή 80 mg καβοζαντινίβη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρή κάψουλα.

Οι σκληρές κάψουλες είναι γκρι με την ένδειξη «XL184 20mg» εκτυπωμένη με μαύρο χρώμα στο κύριο τμήμα της κάψουλας. Η κάψουλα περιέχει υπόλευκη έως λευκή πούδρα.

Οι σκληρές κάψουλες είναι πορτοκαλί με την ένδειξη «XL184 80mg» εκτυπωμένη με μαύρο χρώμα στο κύριο τμήμα της κάψουλας. Η κάψουλα περιέχει υπόλευκη έως λευκή πούδρα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το COMETRIQ ενδείκνυται για τη θεραπεία μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς σε ενήλικες ασθενείς με προοδευτική, ανεγχείρητη, τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.

Για ασθενείς στους οποίους η κατάσταση της μετάλλαξης του ογκογονιδίου Rearranged during Transfection (RET) δεν είναι γνωστή ή είναι αρνητική, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ένα πιθανό χαμηλότερο όφελος προτού ληφθεί η απόφαση για την εξατομικευμένη θεραπεία (βλ. σημαντικές πληροφορίες στις παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με COMETRIQ θα πρέπει να αρχίζει από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του COMETRIQ είναι 140 mg μία φορά ημερησίως, λαμβανόμενη ως μία πορτοκαλί κάψουλα 80 mg και τρεις γκρι κάψουλες 20 mg. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επωφελείται πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Θα πρέπει να αναμένεται ότι στην πλειονότητα των ασθενών στους οποίους χορηγείται θεραπεία με COMETRIQ θα απαιτηθεί μία ή περισσότερες προσαρμογές δόσης (μείωση ή/και διακοπή) εξαιτίας

της τοξικότητας. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια των πρώτων οκτώ εβδομάδων θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διαχείριση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου δυνατό να απαιτήσει προσωρινή διακοπή ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με COMETRIQ. Όταν η μείωση δόσης είναι απαραίτητη, συνιστάται η μείωση στα 100 mg ημερησίως, λαμβανόμενη ως μία πορτοκαλί κάψουλα 80 mg και μία γκρι κάψουλα 20 mg και, στη συνέχεια, σε 60 mg ημερησίως, λαμβανόμενη ως τρεις γκρι κάψουλες 20 mg.

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.

Επειδή τα περισσότερα συμβάντα μπορούν να συμβούν νωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογεί τον ασθενή στενά κατά τη διάρκεια των πρώτων οκτώ εβδομάδων θεραπείας για να καθορίσει εάν υπάρχει βάσιμος λόγος για τις αλλαγές στη δόση. Συμβάντα που γενικώς έχουν πρόωμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υποασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, θρομβοκυτοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES) και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (πόνος στην κοιλιά ή στο στόμα, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος).

Η εμφάνιση μερικών σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (όπως γαστρεντερικό συρίγγιο) μπορεί να εξαρτάται από τη συσσωρευτική δόση και μπορεί να παρουσιαστούν σε μετέπειτα στάδιο θεραπείας.

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

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.

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών). Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μια τάση στον αυξημένο ρυθμό ΣΑΣ σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Φυλή

Υπάρχει λίγη εμπειρία με την καβοζαντινίβη σε μη λευκούς ασθενείς.

Νεφρική ανεπάρκεια

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 επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση της καβοζαντινίβης είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Παρακολουθήστε για ανεπιθύμητες ενέργειες και προσαρμόστε τη δόση ή διακόψτε τη δοσολογία όπως απαιτείται (βλ. Παράγραφο 4.2). Η καβοζαντινίβη δεν συνιστάται για

χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

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

Οι κάψουλες θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες και να μην ανοίγονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του COMETRIQ.

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

Μειώσεις δόσης και διακοπές δόσης συνέβησαν στο 79% και 72%, αντίστοιχα, των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με καβοζαντινίβη σε μια κεντρική κλινική δοκιμή. Απαιτήθηκαν δύο μειώσεις δόσης στο 41% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη μείωση δόσης ήταν 43 ημέρες και μέχρι την πρώτη διακοπή δόσης ήταν 33 ημέρες. Συνεπώς, συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια των πρώτων οκτώ εβδομάδων θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάτρηση, συρίγγια και ενδοκοιλιακά αποστήματα

Με την καβοζαντινίβη παρατηρήθηκαν σοβαρές γαστρεντερικές διατρήσεις και συρίγγια, μερικές φορές θανατηφόρες, και ενδοκοιλιακά αποστήματα. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε ακτινοθεραπεία, έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ., νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, περιτονίτιδα ή εκκολωματίτιδα), έχουν διήθηση της τραχείας ή των βρόγχων ή του οισοφάγου, έχουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επούλωση) ή έχουν επιπλοκές από προηγούμενη ακτινοθεραπεία στη θωρακική κοιλότητα (συμπεριλαμβανομένου του μεσοπνευμονίου) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρήσεων και συριγγίων. Τα συρίγγια εκτός του γαστρεντερικού συστήματος θα πρέπει να αποκλειστούν όπως κρίνεται κατάλληλο στις περιπτώσεις εκδήλωσης βλεννογονίτιδας μετά την έναρξη της θεραπείας. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που παρουσιάσουν γαστρεντερική διάτρηση, ή γαστρεντερικό ή μη γαστρεντερικό συρίγγιο .

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Με την καβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί φλεβική θρομβοεμβολή και αρτηριακή θρομβοεμβολή. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο, ή που έχουν ιστορικό, αυτών των ενεργειών. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή άλλη κλινικά σημαντική αρτηριακή θρομβοεμβολική επιπλοκή.

Αιμορραγία

Με την καβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί αιμορραγία. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις για εμπλοκή της τραχείας ή των βρόγχων με όγκο ή με ιστορικό αιμόπτυσης πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγηθεί σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία ή πρόσφατη αιμόπτυση.

Επιπλοκές τραυμάτων

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

Υπέρταση

Με την καρβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί υπέρταση. 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 καρβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και έμμονη παρά τη αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καρβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καρβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί.

Οστεονέκρωση

Με την καρβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ). Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Για επεμβατικές οδοντιατρικές επεμβάσεις, η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να παρακρατηθεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, εάν είναι δυνατό. Θα πρέπει να ληφθεί προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ΟΝΓ, όπως διφωσφονικά. Διακόψτε την καρβοζαντινίβη σε ασθενείς που εκδηλώσουν ΟΝΓ.

Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων

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

Πρωτεϊνουρία

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

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας

Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS), επίσης γνωστό ως σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καρβοζαντινίβη. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με RPLS.

Παράταση διαστήματος QT

Η καρβοζαντινίβη 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 ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Όταν χρησιμοποιείται καρβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης με ΗΚΓ και ηλεκτρολύτες (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η συγχρηγούμενη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4, οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις καρβοζαντινίβης στο πλάσμα, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4

Η καρβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρηγήνηση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοκοναζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καρβοζαντινίβης 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-gr) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχορηγούμενων υποστρωμάτων P-gr στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gr (π.χ., φεξοφenaδίνη, αλισκιδίνη, αμπρισεντάνη, ετεξλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαραβιρόκη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολβαπτάνη) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη.

Αναστολείς MRP2

Η χορήγηση των αναστολέων MRP2 μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξήσεις στη συγκέντρωση καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη) θα πρέπει να προσεγγιστεί με προσοχή.

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 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., φαιντοΐνη, 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 κάθε ημέρα για 6 ημέρες) με μία εφάπαξ δόση 100 mg καβοζαντινίβη σε υγιείς εθελοντές δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση καβοζαντινίβης πλάσματος (AUC). Δεν ενδείκνυται καμία προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγούνται παράγοντες τροποποίησης γαστρικού pH (δηλ., PPI, ανταγωνιστές υποδοχέα H₂ και αντιόξινα) με την καβοζαντινίβη.

Αναστολείς MRP2

Τα δεδομένα *in vitro* αποδεικνύουν ότι η καβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα του MRP2. Συνεπώς, η χορήγηση των αναστολέων MRP2 μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξήσεις στη συγκέντρωση καβοζαντινίβης στο πλάσμα.

Παράγοντες συμπλοκοποίησης χολικών αλάτων

Οι παράγοντες συμπλοκοποίησης χολικών αλάτων, όπως η χολεστουραμίνη και το cholestagel, μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την καβοζαντινίβη και μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση (ή την επαναπορρόφηση) με αποτέλεσμα πιθανά μειωμένη έκθεση (βλ. Παράγραφο 5.2). Η κλινική σημασία αυτών των πιθανών αλληλεπιδράσεων δεν είναι γνωστή.

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 πρωτεΐνης πλάσματος του cabozantinib (παράγραφος 5.2) μπορεί να είναι δυνατή η αλληλεπίδραση εκτόπισης των πρωτεϊνών του πλάσματος με βαρφαρίνη. Σε περίπτωση ενός τέτοιου συνδυασμού, 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 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 όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ., φεξοφенаδίνη, αλίσκιρένη, 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).

Εγκυμοσύνη

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. Βάση 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 μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συνηθισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την καβοζαντινίβη είναι η πνευμονία, η φλεγμονή των βλεννογόνων, η υποασβεστιαμία, η δυσφαγία, η αφυδάτωση, η πνευμονική εμβολή και η υπέρταση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού (που εμφάνισε τουλάχιστον το 20% των ασθενών) περιλάμβαναν διάρροια, PPES, μειωμένο βάρος, μειωμένη όρεξη για φαγητό, ναυτία, κόπωση, δυσγευσία, αλλαγές του χρώματος μαλλιών, υπέρταση, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, έμετο, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, και δυσφωνία.

Οι πιο συνηθισμένες ανωμαλίες εργαστηριακών τιμών ήταν αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT), αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (ALP), λεμφοπενία, υπασβεστιαμία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, υποφωσφοραιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υπομαγνησιαμία και υποκαλιαιμία.

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 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 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για την καβοζαντινίβη

Κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		απόστημα (συμπεριλαμβανομένου σπλαχνικού, δερματικού, οδοντικού), πνευμονία, θυλακίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης δερματικής, στοματικής, γενετήσιας)	ασπεργίλλωμα	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		υποθυρεοειδισμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη για φαγητό, υποασβεστιαμία, υποφωσφοραιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία	αφυδάτωση, υπολευκωματιναιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		άγχος, κατάθλιψη, κατάσταση σύγχυσης	μη φυσιολογικά όνειρα, παραλήρημα	

Κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζάλη	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική νευροπάθεια, παραίσθησία, αγευσία, τρόμος	αταξία, απόσπαση προσοχής, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, απώλεια συνείδησης, διαταραχή ομιλίας, , σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας	
Οφθαλμικές διαταραχές		θολή όραση	καταρράκτης, επιπεφυκίτιδα	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		πόνος αυτιού, εμβοή	υποακουσία	
Καρδιακές διαταραχές		κολπική μαρμαρυγή	στηθάγχος, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	έφραγμα μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση	υπόταση, φλεβική θρόμβωση, ωχρότητα, περιφερειακό κρύο	αρτηριακή θρόμβωση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δυσφωνία, στοματοφαρυγγικός πόνος	μη γαστρεντερικό συρίγγιο (συμπεριλαμβανομένου τραχειακού, πνευμονομεσοπνευμόνιου, τραχειο-οισοφαγικού), πνευμονική εμβολή, αιμορραγία αναπνευστικής οδού (συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής, βρογχικής, τραχειακής), εισροφητική πνευμονία	ατελεκτασία, φαρυγγικό οίδημα, πνευμονίτιδα	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, ναυτία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, εμετός, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία, δυσφαγία, γλωσσοδυνία	γαστρεντερική διάτρηση, γαστρεντερική αιμορραγία, παγκρεατίτιδα, αιμορροΐδα, ραγάδα πρωκτού, φλεγμονή πρωκτού, χειλίτιδα	γαστροεντερικό συρίγγιο, οισοφαγίτιδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		χολολιθίαση		

Κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, αλλαγές του χρώματος μαλλιών, εξάνθημα, ξηροδερμία, αλωπεκία, ερύθημα	υπερκεράτωση, ακμή, φλύκταινες, μη φυσιολογική ανάπτυξη μαλλιών, δερματική απολέπιση, δερματική υπομελάγχρωση	δερματικό έλκος, τελαγγειεκτασία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί	μυοσκελετικός θωρακικός πόνος, οστεονέκρωση της γνάθου	ραβδομύολυση	
Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών		πρωτεϊνουρία, δυσουρία, αιματουρία	οξεία νεφρική ανεπάρκεια	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			αμηνόρροια, κολπική αιμορραγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση	μειωμένη επούλωση τραυμάτων, ρίγος, οίδημα προσώπου	κύστη, πόνος του προσώπου, τοπικοποιημένο οίδημα	
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT, AST και ALP ορού, αυξημένα LDH αίματος, αυξημένα TSH αίματος, λεμφοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία	αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος	μειωμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, αυξημένα ηωσινόφιλα, αυξημένα αιμοπετάλια	

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παρατηρήθηκε τιμή θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) άνω του φυσιολογικού μετά την πρώτη δόση στο 57% των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη έναντι του 19% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (ανεξάρτητα από τις τιμές γραμμής βάσης). Το ενενήντα δύο τοις εκατό των ασθενών στο σκέλος καβοζαντινίβης είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε θυρεοειδεκτομή και το 89% λάμβανε θυρεοειδικές ορμόνες πριν την πρώτη δόση.

Παρατηρήθηκε αύξηση του διορθωμένου διαστήματος QT κατά Fridericia (QTcF) κατά 10 - 15 ms την Ημέρα 29 (αλλά όχι την Ημέρα 1), σε σχέση με τη γραμμή βάσης, μετά την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη (σε δόση 140 mg qd), σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη με καρκινοπαθείς. Αυτή η επίδραση δεν σχετίστηκε με μια αλλαγή στη μορφολογία της μορφής του καρδιακού κύματος ή νέων ρυθμών. Κανένας ασθενής που λάμβανε θεραπεία με καβοζαντινίβη δεν είχε QTcF >500 ms.

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 του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται 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, οι επόμενες δόσεις καβοζαντινίβης πρέπει να διακόπτονται και να εφαρμοστεί υποστηρικτική περίθαλψη. Οι μεταβολικοί κλινικοί εργαστηριακοί παράμετροι θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον εβδομαδιαία ή όπως κρίνονται κλινικά κατάλληλοι 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 συμπεριλαμβανομένης της RET, του υποδοχέα GAS6 (AXL), του υποδοχέα παράγοντα βλαστικών κυττάρων (KIT) και της ομοιάζουσας με το Fms τυροσινικής κινάσης-3 (FLT3).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Η αποτελεσματικότητα με την καβοζαντινίβη παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, με RET άγριου τύπου ή μεταλλαγμένο RET.

Κλινικά δεδομένα στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς

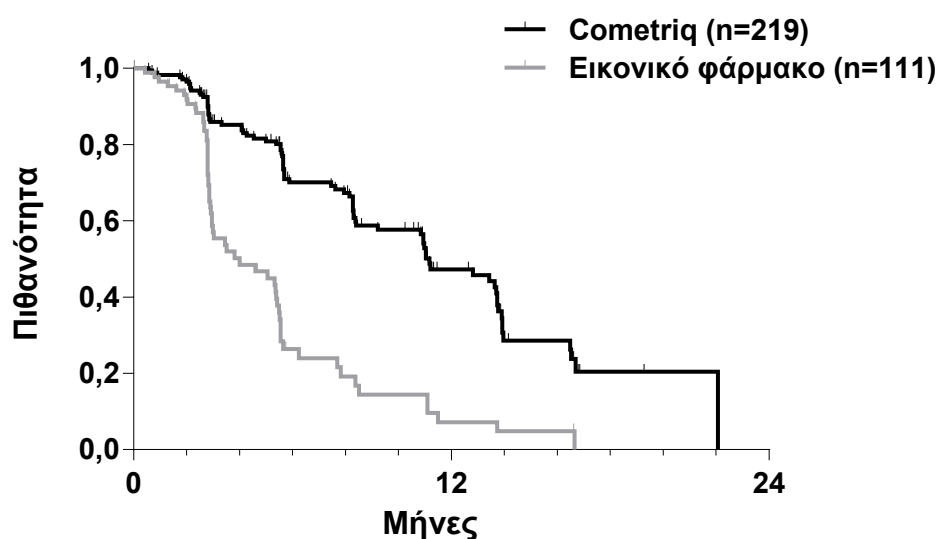
Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη που σύγκρινε την καβοζαντινίβη (N = 219) με εικονικό φάρμακο (N = 111) διεξήχθη σε ασθενείς με προοδευτικό, ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και ακτινογραφικά τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου εντός 14 μηνών πριν από την είσοδο στη μελέτη. Ο πρωτεύων στόχος ήταν η σύγκριση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε ασθενείς που λαμβάνουν καβοζαντινίβη έναντι ασθενών που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν η σύγκριση του ποσοστού συνολικής απόκρισης (ORR) και της συνολικής επιβίωσης (OS). Χρησιμοποιήθηκε μια κεντροποιημένη, ανεξάρτητη τυφλοποιημένη εξέταση των δεδομένων απεικόνισης στην αξιολόγηση των PFS και ORR. Οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Το αποτέλεσμα της ανάλυσης PFS, βάσει της αξιολόγησης RECIST κεντρικής εξέτασης, έδειξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια της PFS με την καβοζαντινίβη έναντι του εικονικού φαρμάκου: η διάμεση διάρκεια ήταν 11,2 μήνες για ασθενείς στο σκέλος καβοζαντινίβης έναντι 4,0 μηνών για ασθενείς στο σκέλος εικονικού φαρμάκου (διαστρωματοποιημένος λόγος κινδύνου [HR] = 0,28, 95% CI: 0,19, 0,40, p<0,0001, Εικόνα 1). Τα αποτελέσματα PFS ήταν συνεπή σε όλες

τις υποομάδες γραμμής βάσης και δημογραφικές υποομάδες που αξιολογήθηκαν, περιλαμβανομένης προηγούμενης θεραπείας με αναστολείς τυροσινικών κινασών (η οποία μπορεί να αποτελούνταν από φάρμακα που στόχευαν οδούς που σχετίζονταν με αντι-αγγειογένεση), κατάστασης μετάλλαξης RET (περιλαμβανομένων ασθενών για τους οποίους έχει τεκμηριωθεί ότι δεν έχουν μεταλλάξεις RET), προηγούμενης κατάστασης αντικαρκινικών ή ακτινοθεραπείας ή της ύπαρξης μετάστασης στα οστά.

Το ORR ήταν 27,9% και 0% για ασθενείς στο σκέλος καβοζαντινίβης και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα ($p < 0,0001$, Πίνακας 2). Η διάμεση διάρκεια των αντικειμενικών αποκρίσεων ήταν 14,6 μήνες (95% CI: 11,1, 17,5) για ασθενείς στο σκέλος καβοζαντινίβης.

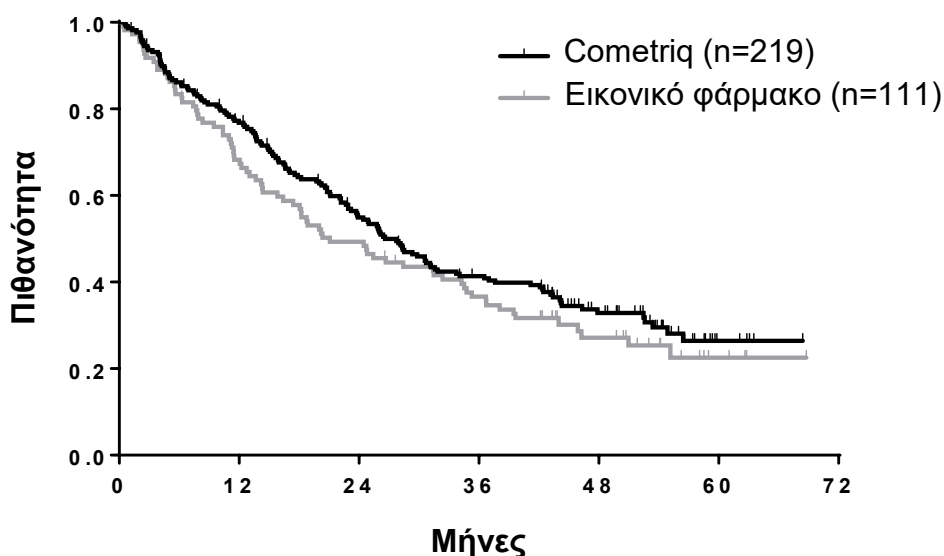
Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο								
Μήνας	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Εικονικό φάρμακο	111	35	11	6	3	2	0	0

Η τελική ανάλυση της OS διεξήχθη μετά από 218 συμβάντα (θάνατοι) και εμφανίζει μια τάση για αύξηση στη διάμεση επιβίωση 5,5 μήνες στο σκέλος της καβοζαντινίβης: διάμεσο (μήνες) 26,6 καβοζαντινίβης έναντι 21,1 εικονικό φάρμακο (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12], $p = 0,2409$).

Εικόνα 2: Καμπύλη ολικής επιβίωσης Kaplan-Meier



Πίνακας 2: Σύνοψη των βασικών ευρημάτων αποτελεσματικότητας

	Καβοζαντινίβη	Εικονικό φάρμακο
Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου	11,2 μήνες	4,0 μήνες
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001	
Διάμεση ολική επιβίωση	26,6 μήνες	21,1 μήνες
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Συνολικό ποσοστό απόκρισης ^a (95% CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p <0,0001	
Διάρκεια απόκρισης, Διάμεση (95% CI)	14,6 μήνες (11,1, 17,5)	Δ/Ε
Ποσοστό ελέγχου νόσου ^b (95% CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Απόκριση καλσιτονίνης ^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Απόκριση CEA ^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Απόκριση = CR + PR

^b Ποσοστό ελέγχου νόσου = SD + ORR

^c Περιλαμβάνονται ασθενείς που ήταν αξιολογήσιμοι για απόκριση

Κατάσταση μετάλλαξης RET

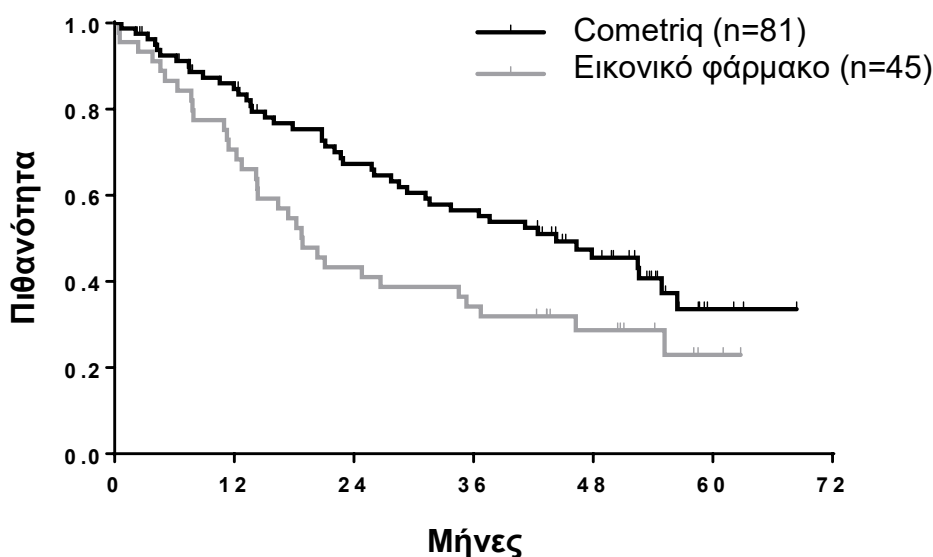
Από τους 215 ασθενείς με επαρκή δεδομένα για τον καθορισμό της κατάστασης μετάλλαξης, το 78,6% (n=169) ταξινομήθηκαν ως θετικοί για μετάλλαξη RET (126 εκ των οποίων ήταν θετικά για τη μετάλλαξη M918T) και το 21,4% (n=46) ταξινομήθηκαν ως αρνητικοί για μετάλλαξη RET. Για επιπρόσθετους 115 ασθενείς, η κατάσταση μετάλλαξης RET δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί ή ήταν ασαφής. Και οι τρεις υποομάδες έδειξαν αυξημένη PFS στο σκέλος καβοζαντινίβης σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου (HR ίσα με 0,23, 0,53 και 0,30 για υποομάδες θετικές, αρνητικές και άγνωστες για μετάλλαξη RET, αντίστοιχα). Τα αντικειμενικά ποσοστά απόκρισης που μετρήθηκαν σε αυτές τις υποομάδες ήταν γενικά συνεπή με τα αποτελέσματα PFS, με τις υποομάδες θετικές, αρνητικές και άγνωστες για μετάλλαξη RET να εμφανίζουν ποσοστά απόκρισης όγκων 32%, 22% και 25%, αντίστοιχα.

Περαιτέρω γενετική ανάλυση έδειξε ότι ένα μικρό ποσοστό των ασθενών εμφάνισαν σωματικές μεταλλάξεις όγκων στα *HRAS*, *KRAS* ή *NRAS*. Αυτοί οι ασθενείς (n=16) έδειξαν σημαντική παράταση

της PFS (HR ίσο με 0,15) και ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης ίσο με 31%. Οι ασθενείς με αρνητική μετάλλαξη *RET* χωρίς ενδείξεις μετάλλαξης RAS (n=33) έδειξαν μειωμένο όφελος PFS όταν λάμβαναν καβοζαντινίβη (HR ίσο με 0,87) και χαμηλότερο ποσοστό απόκρισης 18% σε σύγκριση με άλλες υποομάδες μετάλλαξης.

Μια σημαντική βελτίωση στην OS παρατηρήθηκε στην υποομάδα ασθενών με θετική μετάλλαξη M918T *RET* (n=81/219 σκέλος καβοζαντινίβης): 44,3 μήνες στο σκέλος καβοζαντινίβης έναντι 18,9 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου (HR = 0,60, p = 0,0255). Δεν υπήρξε καμία βελτίωση στην OS για τις υποομάδες ασθενών με αρνητική μετάλλαξη M918T *RET* και άγνωστες υποομάδες.

Εικόνα 3: Ανάλυση Kaplan-Meier της OS μεταξύ ασθενών με μετάλλαξη M918T *RET*



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την καβοζαντινίβη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των κακοηθών συμπαγών όγκων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση καβοζαντινίβης από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις καβοζαντινίβης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν 2 έως 5 ώρες μετά τη δόση. Τα προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος – χρόνου δείχνουν μια δεύτερη κορυφή απορρόφησης περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση, γεγονός που υποδεικνύει ότι η καβοζαντινίβη μπορεί 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 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 καβοζαντινίβης.

Κατανομή

Η καβοζαντινίβη δεσμεύεται ισχυρά σε πρωτεΐνες *in vitro* στο ανθρώπινο πλάσμα ($\geq 99,7\%$). Βάσει του μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PK), ο όγκος διανομής (V/F) είναι περίπου 349 L (SE: $\pm 2,73\%$). Η δέσμευση πρωτεϊνών δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια μειωμένη 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-οξειδίο, προϊόν διάσπασης αμιδίου XL184, μονοϋδροξυ θεικό XL184 και θεικό προϊόν διάσπασης 6-δεσμεθυλαμιδίου. Δύο μη συζευγμένοι μεταβολίτες (XL184-N-οξειδίο και προϊόν διάσπασης αμιδίου XL184), οι οποίοι κατέχουν <1% της ικανότητας αναστολής κινάσης στο στόχο της μητρικής καβοζαντινίβης, αντιπροσωπεύουν καθένας <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 επίδραση στο σχηματισμό μεταβολιτών της καβοζαντινίβης. Ένα εξουδετερωτικό αντίσωμα στο CYP2C9 έδειξε ελάχιστη επίδραση στο σχηματισμό μεταβολικών καβοζαντινίβης (δηλ., μείωση <20%).

Αποβολή

Η τελική ημίσεια ζωή της καβοζαντινίβης στο πλάσμα σε μελέτες μίας εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές είναι περίπου 120 ώρες. Η μέση κάθαρση (CL/F) σε σταθερή κατάσταση σε καρκινοπαθείς υπολογίστηκε 4,4 L/hr σε μια ανάλυση PK πληθυσμού. Εντός μιας περιόδου συλλογής 48 ημερών, μετά από μία εφάπαξ δόση ^{14}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

Αποτελέσματα από μια μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία υποδεικνύουν ότι οι αναλογίες των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων για καβοζαντινίβη πλάσματος, C_{max} και AUC_{0-inf} ήταν 19% και 30% υψηλότερες για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (90% CI για C_{max} 91,60% έως 155,51%, AUC_{0-inf} 98,79% έως 171,26%) και 2% και 6-7% υψηλότερες (90% CI για C_{max} 78,64% έως 133,52%, AUC_{0-inf} 79,61% έως 140,11%) για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί.

Ηπατική ανεπάρκεια

Αποτελέσματα από μια μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία υποδεικνύουν ότι η έκθεση (AUC_{0-inf}) αυξήθηκε κατά 81% και 63% σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα (90% CI για AUC_{0-inf} : 121,44% έως 270,34% για ήπια και 107,37% έως 246,67% για μέτρια). Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί.

Φυλή

Δεν διατίθενται δεδομένα για τον καθορισμό μιας διαφοράς PK 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 γενοτοξικούς προσδιορισμούς. Το καρκινογόνο δυναμικό της καβοζαντινίβης έχει αξιολογηθεί σε δύο είδη: σε *rasH2* διαγονιδιακά ποντίκια και σε Sprague-Dawley αρουραίους. Στη μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών, τα νεοπλασματικά ευρήματα που σχετίζονταν με την καβοζαντινίβη συνίσταντο σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθους φαιοχρωμοκυττώματος, μόνο του ή σε συνδυασμό με κακοήγη φαιοχρωμοκύττωμα / σύνθετο κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα του μυελού των επινεφριδίων και στα δύο φύλα σε εκθέσεις αρκετά κάτω από την προβλεπόμενη έκθεση στον άνθρωπο. Η κλινική σημασία των παρατηρούμενων νεοπλασματικών αλλοιώσεων σε αρουραίους είναι αβέβαιη, αλλά πιθανά είναι χαμηλή. Η καβοζαντινίβη δεν ήταν καρκινογόνος στο μοντέλο ποντικίου *rasH2* σε λίγο υψηλότερη έκθεση από την ενδεδειγμένη ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση.

Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους έχουν δείξει μειωμένη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά. Επιπλέον, παρατηρήθηκε oligospermia 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 στο 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 παράμετρος WBC, μειωμένη αιματοποίηση, εφηβικό/ανώριμο θηλυκό αναπαραγωγικό σύστημα (χωρίς καθυστερημένο κολπικό άνοιγμα), ανωμαλίες δοντιών, μειωμένη οστική περιεκτικότητα και πυκνότητα, χρώση ήπατος και υπερπλασία χοληφόρου πόρου. Τα ευρήματα στη μήτρα/ωοθήκες και η μειωμένη αιματοποίηση εμφανίζονται παροδικά, ενώ οι επιδράσεις στις οστικές παραμέτρους και η χρώση ήπατος διατηρήθηκαν. Δεν έχουν διεξαχθεί αξιολογήσεις σε νεανικούς αρουραίους (συγκρίσιμοι με παιδιατρικό πληθυσμό <2 ετών).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο κάψουλας

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κροσκαρμελόζη νατρίου

Γλυκολικό αμυλονάτριο

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Στεαρικό οξύ

Περιεχόμενο κελύφους

Ζελατίνη

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172) (κάψουλες 20 mg μόνο)

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172) (κάψουλες 80 mg μόνο)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μελάνη εκτύπωσης

Shellac

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister PVC/PE/PCTFE-Al με υποστήριξη φύλλου αλουμινίου, σφραγισμένο μέσα σε μια δευτερεύουσα θερμοσφραγιζόμενη συσκευασία καρτών.

Κάρτες blister που περιέχουν:

7 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg (δόση 100 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών)

21 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg (δόση 140 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών)

Συσκευασία 28 ημερών που περιέχει:

56 κάψουλες (4 κάρτες blister: 7 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg) (δόση 100 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

112 κάψουλες (4 κάρτες blister: 21 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg) (δόση 140 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

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

EU/1/13/890/002	7 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg (δόση 100 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών)
EU/1/13/890/003	21 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg (δόση 140 mg/ημέρα για προμήθεια 7 mg και 7 κάψουλες 80 mg) (δόση 100 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)
EU/1/13/890/005	56 κάψουλες (4 κάρτες blister: 7 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg) (δόση 100 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)
EU/1/13/890/006	112 κάψουλες (4 κάρτες blister: 21 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg) (δόση 140 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) 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**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

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 στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14 (7) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p data-bbox="188 230 1090 297">Μια μελέτη σύγκρισης δόσης (XL-184-401) (140 mg έναντι 60 mg) σε 112 ασθενείς με κληρονομικό ή σποραδικό μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδούς.</p> <p data-bbox="188 331 1102 506">Οι ασθενείς με τη σποραδική και κληρονομική μορφή του μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς θα είναι επιλέξιμοι για τη μελέτη. Θα πρέπει να συλλεχτούν πρόσφατα δείγματα όγκων για γενετική ανάλυση όγκων από την πιο πρόσφατη μεταστατική θέση σε ασθενείς που εγγράφηκαν στη μελέτη σύγκρισης δόσης.</p> <p data-bbox="188 506 1134 880">Τα δείγματα θα υποβληθούν εκτενείς αξιολογήσεις για μεταλλάξεις RET και RAS. Τα δείγματα ιστών όγκων αρχικά θα υποβληθούν σε ιστολογική αξιολόγηση, χειροκίνητο εμπλουτισμό όγκου και απομόνωση DNA. Τα δείγματα DNA που προκύπτουν θα αξιολογηθούν όσον αφορά την ποιότητα από δοκιμή πολλαπλασιασμού που βασίζεται σε PCR και από αλληλουχία Sanger για RET M918T. Θα ζητηθεί δείγμα αντικατάστασης εάν αποτύχει το αρχικό δείγμα κατά τη διάρκεια των δοκιμών ποιότητας PCR ή αλληλουχίας Sanger. Θα πραγματοποιηθεί αλληλουχία επόμενης γενιάς για εξόνια RET 10, 11 και 13-16, η οποία καλύπτει την τεράστια πλειονότητα των γνωστών μεταλλάξεων RET. Επιπλέον, τα δείγματα θα αξιολογηθούν για μεταλλάξεις σε hotspot γονιδίων RAS (γονίδια HRAS, KRAS και NRAS).</p> <p data-bbox="188 920 1142 1120">Θα απαιτηθούν αξιολογήσεις ΦΚ για όλους τους ασθενείς (και οι δύο ομάδες δόσης). Τα αποτελέσματα θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της έκθεσης στην καβοζαντινίβη στα επίπεδα δόσης 60 και 140 mg και για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό των μοντέλων ΦΚ πληθυσμού και των σχέσεων απόκρισης έκθεσης της καβοζαντινίβης και των πιθανών μεταβολιτών σε αυτόν τον πληθυσμό.</p>	<p data-bbox="1166 230 1362 297">30 Σεπτεμβρίου 2020</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΑ BLISTER, δόση 60 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
Καβοζαντινίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg καβοζαντινίβη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρές κάψουλες
20 mg
Δόση 60 mg

Συσκευασία για την ημερήσια δόση 60 mg
21 κάψουλες 20 mg (δόση 60 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών)
Κάθε ημερήσια δόση 60 mg περιέχει τρεις γκρι κάψουλες 20 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία.

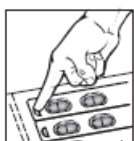
6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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

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

Οδηγίες διανομής
Λάβετε όλες τις κάψουλες σε μία σειρά κάθε ημέρα, χωρίς φαγητό (οι ασθενείς θα πρέπει να νηστεύουν για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη των καψουλών). Καταγράψτε την ημερομηνία της πρώτης δόσης.

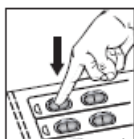
1. Σπρώξτε τη γλωττίδα



2. Αποκολλήστε τη χάρτινη στήριξη



3. Σπρώξτε την κάψουλα μέσα από το φύλλο αλουμινίου



8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/890/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

COMETRIQ 20 mg

Δόση 60 mg/ημέρα

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:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ 28 ΗΜΕΡΩΝ, δόση 60 mg (ΜΕ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
Καβοζαντινίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg καβοζαντινίβη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δόση 60 mg

Συσκευασία 28 ημερών: 84 κάψουλες (4 κάρτες blister: 21 κάψουλες 20 mg) για την ημερήσια δόση 60 mg για προμήθεια 28 ημερών.

Κάθε ημερήσια δόση 60 mg περιέχει τρεις γκρι κάψουλες 20 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
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)

Ανατρέξτε στις ξεχωριστές κάρτες blister για τις οδηγίες διανομής.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/890/004 84 κάψουλες (4 κάρτες blister 21 καψουλών 20 mg) (δόση 60 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ < ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

COMETRIQ 20 mg

Δόση 60 mg/ημέρα

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΑ BLISTER, Συσκευασία 28 ημερών, δόση 60 mg (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
Καβοζαντινίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg καβοζαντινίβη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρές κάψουλες
20 mg
Δόση 60 mg

21 κάψουλες 20 mg (δόση 60 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών). Το περιεχόμενο της συσκευασίας 28 ημερών δεν επιτρέπεται να πωληθεί ξεχωριστά.

Συσκευασία για την ημερήσια δόση 60 mg
Κάθε ημερήσια δόση 60 mg περιέχει τρεις γκρι κάψουλες 20 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία.

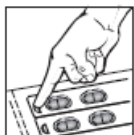
6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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

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

Οδηγίες διανομής
Λάβετε όλες τις κάψουλες σε μία σειρά κάθε ημέρα, χωρίς φαγητό (οι ασθενείς θα πρέπει να νηστέψουν για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη των καψουλών). Καταγράψτε την ημερομηνία της πρώτης δόσης.

1. Σπρώξτε τη γλωττίδα



2. Αποκολλήστε τη χάρτινη στήριξη



3. Σπρώξτε την κάψουλα μέσα από το φύλλο αλουμινίου



8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/890/004 84 κάψουλες (4 κάρτες blister 21 καψουλών 20 mg) (δόση 60 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΑ BLISTER, δόση 100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
COMETRIQ 80 mg σκληρές κάψουλες
Καβοζαντινίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg ή 80 mg καβοζαντινίβη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρές κάψουλες
20 mg και 80 mg
Δόση 100 mg

Συσκευασία για την ημερήσια δόση 100 mg
7 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg (δόση 100 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών)
Κάθε ημερήσια δόση 100 mg περιέχει έναν συνδυασμό μίας γκρι κάψουλας 20 mg και μίας πορτοκαλί κάψουλας 80 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία.

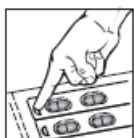
6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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

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

Οδηγίες διανομής
Λάβετε όλες τις κάψουλες σε μία σειρά κάθε ημέρα, χωρίς φαγητό (οι ασθενείς θα πρέπει να νηστεύουν για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη των καψουλών). Καταγράψτε την ημερομηνία της πρώτης δόσης.

1. Σπρώξτε τη γλωττίδα



2. Αποκολλήστε τη χάρτινη στήριξη



3. Σπρώξτε την κάψουλα μέσα από το φύλλο αλουμινίου



8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/890/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

Δόση 100 mg/ημέρα

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:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ 28 ΗΜΕΡΩΝ, δόση 100 mg (ΜΕ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
COMETRIQ 80 mg σκληρές κάψουλες
Καβοζαντινίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg ή 80 mg καβοζαντινίβη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δόση 100 mg

Συσκευασία 28 ημερών: 56 κάψουλες (4 κάρτες blister: 7 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg) για την ημερήσια δόση 100 mg για προμήθεια 28 ημερών.

Κάθε ημερήσια δόση 100 mg περιέχει έναν συνδυασμό μίας γκρι κάψουλας 20 mg και μίας πορτοκαλί κάψουλας 80 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
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)

Ανατρέξτε στις ξεχωριστές κάρτες blister για τις οδηγίες διανομής.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/890/005 56 κάψουλες (4 κάρτες blister 7 καψουλών 20 mg και 7 καψουλών 80 mg)
(δόση 100 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ < ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

Δόση 100 mg/ημέρα

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΑ BLISTER, Συσκευασία 28 ημερών, δόση 100 mg (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
COMETRIQ 80 mg σκληρές κάψουλες
Καβοζαντινίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg ή 80 mg καβοζαντινίβη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρές κάψουλες
20 mg και 80 mg
Δόση 100 mg

7 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg (δόση 100 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών). Το περιεχόμενο της συσκευασίας 28 ημερών δεν επιτρέπεται να πωληθεί ξεχωριστά.

Συσκευασία για την ημερήσια δόση 100 mg
Κάθε ημερήσια δόση 100 mg περιέχει έναν συνδυασμό μίας γκρι κάψουλας 20 mg και μίας πορτοκαλί κάψουλας 80 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία.

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)

Οδηγίες διανομής
Λάβετε όλες τις κάψουλες σε μία σειρά κάθε ημέρα, χωρίς φαγητό (οι ασθενείς θα πρέπει να νηστεύουν για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρες μετά τη λήψη των καψουλών). Καταγράψτε την ημερομηνία της πρώτης δόσης.

1. Σπρώξτε τη γλωττίδα



2. Αποκολλήστε τη χάρτινη στήριξη



3. Σπρώξτε την κάψουλα μέσα από το φύλλο αλουμινίου



8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/890/005 56 κάψουλες (4 κάρτες blister 7 καψουλών 20 mg και 7 καψουλών 80 mg)
(δόση 100 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΑ BLISTER δόση 140 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
COMETRIQ 80 mg σκληρές κάψουλες
Καβοζαντινίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg ή 80 mg καβοζαντινίβη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρή κάψουλα
20 mg και 80 mg
Δόση 140 mg

Συσκευασία για την ημερήσια δόση 140 mg
21 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg (δόση 140 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών)
Κάθε ημερήσια δόση 140 mg περιέχει έναν συνδυασμό τριών γκρι καψουλών 20 mg και μίας πορτοκαλί κάψουλας 80 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία.

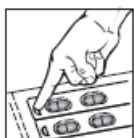
6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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

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

Οδηγίες διανομής
Λάβετε όλες τις κάψουλες σε μία σειρά κάθε ημέρα, χωρίς φαγητό (οι ασθενείς θα πρέπει να νηστεύουν για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη των καψουλών). Καταγράψτε την ημερομηνία της πρώτης δόσης.

1. Σπρώξτε τη γλωττίδα



2. Αποκολλήστε τη χάρτινη στήριξη



3. Σπρώξτε την κάψουλα μέσα από το φύλλο αλουμινίου



8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/890/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

Δόση 140 mg/ημέρα

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:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ 28 ΗΜΕΡΩΝ, δόση 140 mg (ΜΕ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
COMETRIQ 80 mg σκληρές κάψουλες
Καβοζαντινίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg ή 80 mg καβοζαντινίβη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δόση 140 mg

Συσκευασία 28 ημερών: 112 κάψουλες (4 κάρτες blister: 21 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg) για την ημερήσια δόση 140 mg για προμήθεια 28 ημερών.

Κάθε ημερήσια δόση 140 mg περιέχει έναν συνδυασμό τριών γκρι καψουλών 20 mg και μίας πορτοκαλί κάψουλας 80 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
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)

Ανατρέξτε στις ξεχωριστές κάρτες blister για τις οδηγίες διανομής.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/890/006 112 κάψουλες (4 κάρτες blister 21 καψουλών 20 mg και 7 καψουλών 80 mg)
(δόση 140 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

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

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

Δόση 140 mg/ημέρα

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΑ BLISTER, Συσκευασία 28 ημερών, δόση 140 mg (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
COMETRIQ 80 mg σκληρές κάψουλες
Καβοζαντινίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg ή 80 mg καβοζαντινίβη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρή κάψουλα
20 mg και 80 mg
Δόση 140 mg

21 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg (δόση 140 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών). Το περιεχόμενο της συσκευασίας 28 ημερών δεν επιτρέπεται να πωληθεί ξεχωριστά.

Συσκευασία για την ημερήσια δόση 140 mg
Κάθε ημερήσια δόση 140 mg περιέχει έναν συνδυασμό τριών γκρι καψουλών 20 mg και μίας πορτοκαλί κάψουλας 80 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία.

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)

Οδηγίες διανομής
Λάβετε όλες τις κάψουλες σε μία σειρά κάθε ημέρα, χωρίς φαγητό (οι ασθενείς θα πρέπει να νηστεύουν για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη των καψουλών). Καταγράψτε την ημερομηνία της πρώτης δόσης.

1. Σπρώξτε τη γλωττίδα



2. Αποκολλήστε τη χάρτινη στήριξη



3. Σπρώξτε την κάψουλα μέσα από το φύλλο αλουμινίου



8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C.

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/890/006 112 κάψουλες (4 κάρτες blister 21 καψουλών 20 mg και 7 καψουλών 80 mg)
(δόση 140 mg/ημέρα για προμήθεια 28 ημερών)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες COMETRIQ 80 mg σκληρές κάψουλες Καβοζαντινίβη (S)-μηλική

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον 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 COMETRIQ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το COMETRIQ
3. Πώς να πάρετε το COMETRIQ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το COMETRIQ
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το COMETRIQ και ποια είναι η χρήση του

Το COMETRIQ είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς, ένα σπάνιο είδος θυρεοειδικού καρκίνου, το οποίο δεν είναι δυνατό να αφαιρεθεί χειρουργικά ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

Το COMETRIQ μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς. Μπορεί να βοηθήσει στη σμίκρυνση των όγκων που σχετίζονται με αυτόν τον τύπο καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το COMETRIQ

Μην πάρετε το COMETRIQ

- 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 προτού πάρετε COMETRIQ:

- σε περίπτωση υψηλής αρτηριακής πίεσης
- σε περίπτωση διάρροιας

- σε περίπτωση πρόσφατου ιστορικού βήχα αίματος ή αιμορραγίας μεγάλου βαθμού
- σε περίπτωση που είχατε υποβληθεί σε χειρουργείο εντός του τελευταίου μήνα (ή εάν έχουν προγραμματιστεί χειρουργικές επεμβάσεις), περιλαμβανομένων οδοντιατρικών διαδικασιών
- σε περίπτωση που είχατε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία τους τελευταίους 3 μήνες
- σε περίπτωση φλεγμονώδους εντερικής νόσου (για παράδειγμα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα ή εκκολπωματίτιδα)
- σε περίπτωση που έχετε ενημερωθεί ότι ο καρκίνος σας έχει εξαπλωθεί στην αεραγωγό ή στον οισοφάγο σας
- σε περίπτωση πρόσφατου ιστορικού πήγματος αίματος στο πόδι, εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιακής προσβολής
- σε περίπτωση που λαμβάνετε φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού, εάν έχετε αργό καρδιακό ρυθμό, εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά ή εάν έχετε προβλήματα με τα επίπεδα ασβεστίου, καλίου ή μαγνησίου στο αίμα σας
- έχετε σοβαρή ηπατική ή νεφρική 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 COMETRIQ ή να διακόψει τη θεραπεία εντελώς. Δείτε επίσης την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε το COMETRIQ. Είναι σημαντικό να εφαρμόζεται ορθή στοματική υγιεινή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το COMETRIQ.

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και COMETRIQ

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 COMETRIQ μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν μερικά άλλα φάρμακα. Επίσης μερικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το COMETRIQ. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι ο γιατρός πρέπει να αλλάξει τη δόση που λαμβάνετε.

- Φάρμακα που θεραπεύουν μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και ποσακοναζόλη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριδιακών λοιμώξεων (αντιβιοτικά) όπως ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και ριφαμικίνη
- Αλλεργικά φάρμακα όπως φεξοφεναδίνη και ρανολαζίνη
- Στεροειδή που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της φλεγμονής ή την αντιμετώπιση πολλών διαφορετικών ασθενειών του ανοσοποιητικού συστήματος
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας ή των σπασμών όπως φαινυτοΐνη, 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 αραιώση του αίματος, όπως η βαρφαρίνη
- Φάρμακα για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή άλλες καρδιακές παθήσεις, όπως αλισκιδίνη, αμπρισεντάνη, ετεξλική 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 ριτοναβίρη, μαραβιρόκη και εμτρισιταβίνη

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων, όπως εφαιβιρένζη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αποφυγή της απόρριψης μωσχεύματος (κυκλοσπορίνη) και δοσολογικά σχήματα που βασίζονται σε κυκλοσπορίνη σε ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση

Χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά

Αν λαμβάνετε COMETRIQ 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 το COMETRIQ και για τουλάχιστον 4 μήνες αφού ολοκληρωθεί η θεραπεία.

Το COMETRIQ με τροφές

Δεν πρέπει να λαμβάνετε το COMETRIQ μαζί με φαγητό. Δεν θα πρέπει να τρώτε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν πάρετε το COMETRIQ 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 αυξήσει τα επίπεδα του COMETRIQ στο αίμα σας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Αποφύγετε την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνετε θεραπεία με COMETRIQ. 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 COMETRIQ. Βλέπε παράγραφο 2.

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

Μιλήστε με τον γιατρό σας ΠΡΙΝ λάβετε το COMETRIQ 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 COMETRIQ.

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Προσέχετε κατά την οδήγηση και χειρισμό μηχανών. Να θυμάστε ότι η θεραπεία με το COMETRIQ μπορεί να σας κάνει να νιώσετε κουρασμένοι και αδύναμοι.

3. Πώς να πάρετε το COMETRIQ

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 ότι είχε αρχικά προγραμματίσει. Ο γιατρός σας θα καθορίσει εάν χρειάζεστε αλλαγή της δόσης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων οκτώ εβδομάδων της θεραπείας σας με το COMETRIQ.

Το COMETRIQ θα πρέπει να λαμβάνετε μία φορά την ημέρα, ανάλογα με τη δόση που σας συνταγογραφήθηκε. Ο αριθμός των καψουλών που πρέπει να πάρετε είναι ο εξής:

- 140 mg (1 πορτοκαλί κάψουλα 80 mg και 3 γκρι κάψουλες 20 mg)
- 100 mg (1 πορτοκαλί κάψουλα 80 mg και 1 γκρι κάψουλα 20 mg)
- 60 mg (3 γκρι κάψουλες 20 mg)

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση για εσάς.

Οι κάψουλες σας θα παρέχονται σε μια κάρτα blister οργανωμένες ανά συνταγογραφούμενη δόση. Κάθε κάρτα blister έχει αρκετές κάψουλες για να διαρκέσουν για επτά ημέρες (μία εβδομάδα). Οι κάψουλες σας επίσης παρέχονται σε συσκευασία 28 ημερών, η οποία περιέχει αρκετές κάψουλες για να διαρκέσουν για 28 ημέρες, σε 4 κάρτες blister με επτά ημερών κάψουλες σε κάθε κάρτα.

Κάθε ημέρα, να λαμβάνετε όλες τις κάψουλες σε μια σειρά. Περισσότερες πληροφορίες για τις κάρτες blister, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού καψουλών που θα λάβετε και τον αριθμό των καψουλών που υπάρχουν συνολικά σε κάθε κάρτα blister περιγράφονται στη συνέχεια στην παράγραφο 6. Για βοήθεια ώστε να θυμόσαστε τις δόσεις σας, σημειώστε την ημερομηνία κατά την οποία λάβατε την πρώτη δόση σας στο χώρο δίπλα από τις κάψουλες. Για να αφαιρέσετε τις κάψουλες για τη δόση σας:

1. Σπρώξτε τη γλωττίδα



2. Αποκολλήστε τη χάρτινη στήριξη



3. Σπρώξτε την κάψουλα μέσα από το φύλλο αλουμινίου



Το COMETRIQ δεν πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό. Δεν πρέπει να τρώτε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν πάρετε το COMETRIQ και για 1 ώρα μετά τη λήψη του φαρμάκου. Καταπιείτε τις κάψουλες μία-μία με νερό. Μην τις ανοίξετε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση COMETRIQ από την κανονική

Εάν έχετε πάρει περισσότερο COMETRIQ από ότι αναφέρεται στις οδηγίες σας, μιλήστε με έναν γιατρό ή πηγαίστε αμέσως στο νοσοκομείο μαζί με τις κάψουλες και αυτό το φυλλάδιο οδηγιών.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το COMETRIQ

- Εάν απομένουν ακόμη 12 ώρες ή περισσότερο μέχρι την επόμενη δόση, 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, εάν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Εάν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να πάρετε το COMETRIQ 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 διάτρησης, μια τρύπα που αναπτύσσεται στο στομάχι ή στο έντερό σας που μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή.
- Πρήξιμο, πόνος στα χέρια και πόδια, ή λαχάνιασμα.
- Ένα τραύμα που δεν επούλωνει.
- Έμετος ή βήχας αίματος, το οποίο μπορεί να είναι έντονο κόκκινο ή να μοιάζει με κόκκους καφέ.
- Πόνος στο στόμα, δόντια ή/και σαγόνι, πρήξιμο ή άφθες μέσα στο στόμα, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στο σαγόνι, ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις βλάβης των οστών στο σαγόνι (οστεονέκρωση).
- Σπασμοί, πονοκέφαλοι, σύγχυση ή δυσκολία συγκέντρωσης. Αυτές μπορεί να είναι ενδείξεις μιας πάθησης που καλείται σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS). Η RPLS είναι σπάνια (επηρεάζει λιγότερα από 1 στα 100 άτομα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

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

- Στομαχικό ανακάτεμα, περιλαμβανομένης διάρροιας, ναυτίας, εμετού, δυσκοιλιότητας, δυσπεψίας και κοιλιακού πόνου
- Φλύκταινες, πόνος στα χέρια ή στις πατούσες των ποδιών, εξάνθημα ή ερυθρότητα του δέρματος, ξηροδερμία
- Μειωμένη όρεξη για φαγητό, απώλεια βάρους, αλλοιωμένη αίσθηση γεύσης
- Κόπωση, αδυναμία, πονοκέφαλος, ζάλη
- Αλλαγές του χρώματος μαλλιών (πιο ανοικτό χρώμα), απώλεια μαλλιών
- Υπέρταση (αύξηση της αρτηριακής πίεσης)
- Ερυθρότητα, οίδημα ή πόνος στο στόμα ή στο λάρυγγα, δυσκολία ομιλίας, βραχνάδα
- Αλλαγές στις αιματολογικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της γενικής υγείας και του ήπατος, χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών (όπως μαγνήσιο, ασβέστιο ή κάλιο)
- Πόνος αρθρώσεων, μυϊκοί σπασμοί
- Πρησμένοι λεμφαδένες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Άγχος, κατάθλιψη, σύγχυση
- Γενικευμένος πόνος, πόνος στο θώρακα ή στους μύες, πόνος στο αυτί, κουδούνισμα στα αυτιά
- Αδυναμία ή μειωμένη αίσθηση ή μυρμηγκίαση στα άκρα
- Ρίγος, τρόμος
- Αφυδάτωση
- Φλεγμονή της κοιλιάς ή του παγκρέατος
- Φλεγμονή των χειλιών ή των άκρων του στόματος
- Φλεγμονή στις ρίζες των μαλλιών σας, ακμή ή φλύκταινες (σε μέρη του σώματος εκτός από τα χέρια και τα πόδια)
- Πρήξιμο στο πρόσωπο και σε άλλα μέρη του σώματος
- Απώλεια γεύσης
- Υπόταση (μείωση της αρτηριακής πίεσης)
- Κολπική μαρμαρυγή (γρήγοροι και ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί)
- Πιο ανοιχτόχρωμο δέρμα, νιφάδες στο δέρμα, ασυνήθιστα χλωμό δέρμα
- Μη φυσιολογική ανάπτυξη μαλλιών
- Αιμορροΐδες
- Πνευμονία

- Πόνος στο στόμα, δόντια ή/και σαγόνι, πρήξιμο ή άφθες μέσα στο στόμα, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στο σαγόνι, ή χαλάρωση ενός δοντιού. Μειωμένη θυρεοειδική δραστηριότητα, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: κόπωση, αύξηση βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθηση κρύου ή ξηρού δέρματος
- Σκίσιμο ή οπή ή αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο, φλεγμονή ή ρήξη του πρωκτού, αιμορραγία στους πνεύμονες ή στην τραχεία (αεραγωγό)
- Μη φυσιολογική σύνδεση του ιστού στην τραχεία (αεραγωγό), στον οισοφάγο ή στα πνευμόνια σας
- Απόστημα (συλλογή πύον, με πρήξιμο και φλεγμονή) στην κοιλιακή χώρα ή στην πνευλική περιοχή ή στα δόντια/ούλα σας
- Θρόμβοι αίματος στις φλέβες και στους πνεύμονες
- Εγκεφαλικό επεισόδιοΜυκητιασική λοίμωξη που μπορεί να είναι στο δέρμα, στο στόμα ή στα γεννητικά όργανα
- Τραύματα με δυσκολίες στην επούλωση
- Πρωτεΐνη ή αίμα στα ούρα, χολόλιθοι, επώδυνη ούρηση
- Θολή όραση
- Αύξηση στο επίπεδο χολερυθρίνης στο αίμα σας (το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ίκτερο/κίτρινο δέρμα ή μάτια)
- Μείωση των επιπέδων πρωτεϊνών στο αίμα σας

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

- Φλεγμονή του οισοφάγου, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν καούρα, θωρακικό πόνο, αίσθημα αδιαθεσίας, αλλοίωση γεύσης, φούσκωμα, ρέψιμο και δυσπεψία
- Σκίσιμο ή μη φυσιολογική σύνδεση του ιστού στο πεπτικό σύστημά σας, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν σοβαρό ή επίμονο στομαχόπονο
- Λοίμωξη και φλεγμονή στον πνεύμονα, ρήξη πνεύμονα
- Δερματικά έλκη, κύστες, κόκκινες κηλίδες στο πρόσωπο ή στους μηρούς
- Πόνος στο πρόσωπο
- Αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων που μετρούν την πήξη του αίματος ή αιμοσφαίρια
- Απώλεια συντονισμού στους μύες, βλάβη στους σκελετικούς μύες
- Απώλεια προσοχής, απώλεια συνείδησης, αλλαγές στην ομιλία, παραλήρημα, μη φυσιολογικά όνειρα
- Θρόμβοι αίματος στις αρτηρίες
- Πόνος στο στήθος λόγω απόφραξης των αρτηριών καρδιακή προσβολή, γρήγοροι καρδιακοί παλμοί
- Νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια
- Μειωμένη ακοή
- Φλεγμονή στο μάτι, καταρράκτες
- Διακοπή έμμηνου ρήσης, κολπική αιμορραγία
- Μια πάθηση που καλείται σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES) ή σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκεγκεφαλοπάθειας (RPLS), η οποία έχει συμπτώματα όπως σπασμοί, πονοκεφάλους, σύγχυση ή δυσκολία στη συγκέντρωση

Μη γνωστές (άγνωστη συχνότητα)

- Καρδιακή προσβολή

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 φυλάσσεται το COMETRIQ

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 μετά την ημερομηνία λήξης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 25°C. Φυλάξτε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. 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. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το COMETRIQ

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

Οι κάψουλες COMETRIQ 20 mg περιέχουν καβοζαντινίβη (*S*)-μηλική ισοδύναμη σε 20 mg καβοζαντινίβη.

Οι κάψουλες COMETRIQ 80 mg περιέχουν καβοζαντινίβη (*S*)-μηλική ισοδύναμη σε 80 mg καβοζαντινίβη.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- **Περιεχόμενο κάψουλας:** μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχος κροσκαρμελόζη, γλυκολικό αμυλονάτριο, κολλοειδής άνυδρη πυρίτια και στεαρικό οξύ
- **Κέλυφος κάψουλας:** ζελατίνη και διοξείδιο του τιτανίου (E171)
 - Οι κάψουλες 20 mg περιέχουν επίσης μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)
 - Οι κάψουλες 80 mg περιέχουν επίσης κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
- **Μελάνη εκτύπωσης:** shellac, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172) και προπυλενογλυκόλη

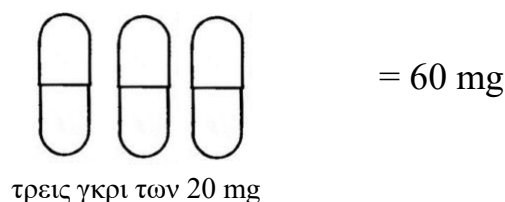
Εμφάνιση του COMETRIQ και περιεχόμενο της συσκευασίας

Οι κάψουλες COMETRIQ 20 mg είναι γκρι, με την ένδειξη «XL184 20mg» εκτυπωμένη στη μία πλευρά.

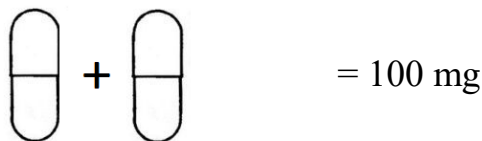
Οι κάψουλες COMETRIQ 80 mg είναι πορτοκαλί, με την ένδειξη «XL184 80mg» εκτυπωμένη στη μία πλευρά.

Οι κάψουλες COMETRIQ είναι συσκευασμένες σε κάρτες blister, οργανωμένες ανάλογα με τη συνταγογραφούμενη δόση. Κάθε κάρτα blister περιέχει αρκετό φάρμακο για 7 ημέρες. Κάθε σειρά κάρτας blister περιέχει την ημερήσια δόση.

Η κάρτα blister της ημερήσιας δόσης 60 mg περιέχει είκοσι μία κάψουλες 20 mg ως 7 ημερήσιες δόσεις συνολικά. Κάθε ημερήσια δόση δίνεται σε μία σειρά και περιέχει τρεις κάψουλες 20 mg:

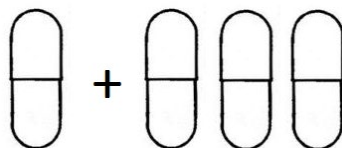


Η κάρτα blister της ημερήσιας δόσης 100 mg περιέχει επτά κάψουλες 80 mg και επτά κάψουλες 20 mg ως 7 ημερήσιες δόσεις συνολικά. Κάθε ημερήσια δόση παρέχεται σε μία σειρά και περιέχει μία κάψουλα 80 mg και μία κάψουλα 20 mg:



μία πορτοκαλί των 80 mg + μία γκρι των 20 mg

Η κάρτα blister της ημερήσιας δόσης 140 mg περιέχει επτά κάψουλες 80 mg και είκοσι μία κάψουλες 20 mg ως 7 δόσεις συνολικά. Κάθε ημερήσια δόση παρέχεται σε μία σειρά και περιέχει μία κάψουλα 80 mg και τρεις κάψουλες 20 mg:



μία πορτοκαλί των 80 mg + τρεις γκρι των 20 mg

Οι κάψουλες COMETRIQ διατίθενται επίσης και σε συσκευασίες 28 ημερών:

84 κάψουλες (4 κάρτες blister 21 καψουλών 20 mg) (δόση 60 mg/ημέρα)

56 κάψουλες (4 κάρτες blister: 7 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg) (δόση 100 mg/ημέρα)

112 κάψουλες (4 κάρτες blister: 21 κάψουλες 20 mg και 7 κάψουλες 80 mg) (δόση 140 mg/ημέρα)

Κάθε συσκευασία 28 ημερών περιέχει αρκετό φάρμακο για 28 ημέρες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Γαλλία

Παραγωγός

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton
Bolton
Lancashire
BL5 3XX
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας

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

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

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

**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

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

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen ΕΠΕ

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

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

Italia

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

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

Lietuva
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas

T. Narbuto 5, LT-08105 Vilnius
Tel. + 370 700 33305

Magyarország

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

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

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

Portugal
Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16-11°
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

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

France, Hrvatska, Slovenija

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

United Kingdom

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

Ireland

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο αυτό και θα ενημερώνει το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

