

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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 στην παράγραφο 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

Οι κάψουλες COMETRIQ (καβοζαντινίβη) και τα δισκία CABOMETYX (καβοζαντινίβη) δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2).

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, θρομβοπενία, 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. Προτείνεται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2) καθώς μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή ή διακοπή της δόσης. 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

Το COMETRIQ είναι για από του στόματος χρήση. 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 μελέτη. 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).

Ηπατοτοξικότητα

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

Διάρρηση, συρίγγια και ενδοκοιλιακά αποστήματα

Με την καβοζαντινίβη παρατηρήθηκαν σοβαρές γαστρεντερικές (ΓΕ) 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 διάρρηση, ή γαστρεντερικό ή μη γαστρεντερικό συρίγγιο.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής, και αρτηριακής θρομβοεμβολής, μερικές φορές θανατηφόρα. 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 σοβαρή αιμορραγία, μερικές φορές θανατηφόρα. 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.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές

Διάρροια, ναυτία/έμετος, μειωμένη όρεξη και στοματίτιδα/ στοματικό άλγος ήταν μερικές από τις πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιαρροϊκά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμοσθεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση εμμενουσών ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιπλοκές τραυμάτων

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

Υπέρταση

Με την καβοζαντινίβη, έχει παρατηρηθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να είναι καλά ελεγχόμενη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Μετά την έναρξη θεραπείας με καβοζαντινίβη, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται έγκαιρα και τακτικά και να αντιμετωπίζεται όπως απαιτείται με την κατάλληλη αντιυπερτασική θεραπεία. Σε περίπτωση επίμονης υπέρτασης παρά τη χρήση αντιυπερτασικών, η θεραπεία με καβοζαντινίβη, πρέπει να διακόπτεται έως ότου ελεγχθεί η αρτηριακή πίεση. Κατοπιν, η καβοζαντινίβη μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση της δόσης της καβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται.

Οστεονέκρωση

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

Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων

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

Πρωτεϊνουρία

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

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντινίβη. Το PRES πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει συμπτώματα υποδηλωτικά της διάγνωσης, όπως σπασμούς, πονοκέφαλο, διαταραχές της όρασης, σύγχυση ή μεταβολή της νοητικής λειτουργίας. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με PRES.

Παράταση διαστήματος QT

Η καβοζαντινίβη 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 καβοζαντινίβη, 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 καβοζαντινίβης στο πλάσμα, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4

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

Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης

Η καβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρηγούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ., φεξοφενεδίνη, αλισκιρένη, 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.

Έκδοχο

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά κάψουλα, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

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 κετοконаζόλης, (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 συγχρηγήση

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., φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) με καβοζαντινίβη θα πρέπει συνεπώς να αποφευχθεί.

Παράγοντες τροποποίησης γαστρικού pH

Η συγχορήγηση του αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (PPI) εσομεπραζόλης (40 mg 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 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 της καβοζαντινίβης (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 (IC₅₀ = 7,0 μM), 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 συγχορηγούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ., φεξοφenaδίνη, αλισκιρένη, αμπρισεντάνη, ετεξιλική, δαβιγατράνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαραβιρόκη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολβαπτάνη) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

«αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης», θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν με άλλη μέθοδο, όπως μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ανθρώπινη γονιμότητα. 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 μηχανημάτων

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

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, θρομβοπενία, υποφωσφοραιμία, υπερχολερυθριναιμία, υπομαγνησισαιμία και υποκαλιαιμία.

Λίστα 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

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές	απόστημα* (συμπεριλαμβανομένου σπλαχνικού, δερματικού, οδοντικού), πνευμονία, θυλακίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης δερματικής, στοματικής, γενετήσιας)
Όχι συχνές	Ασπεργίλλωμα
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές	Υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη για φαγητό, υπασβεστιαϊμία ^c , υποκαλιαιμία ^c , υπομαγνησιαϊμία ^c
Συχνές	αφυδάτωση, υποαλβουμιναιμία ^c , υπερχολερυθριναιμία ^d , υποφωσφαταιμία ^c
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	άγχος, κατάθλιψη, κατάσταση σύγχυσης
Όχι συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, παραλήρημα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, αγευσία, τρόμος
Όχι συχνές	αταξία, απόσπαση προσοχής, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, απώλεια συνείδησης, διαταραχή ομιλίας, σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	θολή όραση
Όχι συχνές	καταρράκτης, επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	πόνος αυτιού, εμβοή
Όχι συχνές	Υποακουσία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	κολπική μαρμαρυγή
Όχι συχνές	στηθάγχος, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία
Μη γνωστές	έφραγμα μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	υπέρταση ^f
Συχνές	υπόταση ^g , εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*, φλεβική θρόμβωση*, αρτηριακή θρόμβωση*, ωχρότητα, περιφερειακό κρύο
Όχι συχνές	υπερτασική κρίση ^h
Μη γνωστές	ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	δυσφωνία, στοματοφαρυγγικός πόνος
Συχνές	μη γαστρεντερικό συρίγγιο* (συμπεριλαμβανομένου τραχειακού, πνευμονομεσοπνευμόνιου, τραχειο-οισοφαγικού), πνευμονική εμβολή*, αιμορραγία αναπνευστικής οδού* (συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής, βρογχικής, τραχειακής), εισροφητική πνευμονία
Όχι συχνές	ατελεκτασία, φαρυγγικό οίδημα, πνευμονίτιδα, πνευμονοθώρακας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	διάρροια*, ναυτία*, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, εμετός*, κοιλιακός πόνος ^c , δυσπεψία, δυσφαγία, γλωσσοδυνία
Συχνές	γαστρεντερική διάτρηση*, γαστρεντερικό συρίγγιο*, γαστρεντερική αιμορραγία*, παγκρεατίτιδα, αιμορροΐδα, ραγάδα πρωκτού, φλεγμονή πρωκτού, χειλίτιδα
Όχι συχνές	Οισοφαγίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Χολολιθίαση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	σύνδρομο ερυθροδυσαιθησίας παλαμών-πελμάτων*, αλλαγές του χρώματος μαλλιών, εξάνθημα, ξηροδερμία, αλωπεκία, ερύθημα

Συχνές	υπερκεράτωση, ακμή, φλύκταινες, μη φυσιολογική ανάπτυξη μαλλιών, δερματική απολέπιση, δερματική υπομελάγχρωση
Όχι συχνές	δερματικό έλκος, τελαγγειεκτασία
Μη γνωστές	Δερματική αγγειίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στα άκρα
Συχνές	μυοσκελετικός θωρακικός πόνος, οστεονέκρωση της γνάθου*
Όχι συχνές	Ραβδομύλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	πρωτεϊνουρία*, δυσουρία, αιματουρία
Όχι συχνές	οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	αμηνόρροια, κολπική αιμορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση
Συχνές	μειωμένη επούλωση τραυμάτων*, ρίγος, οίδημα προσώπου
Όχι συχνές	κύστη, πόνος του προσώπου, τοπικοποιημένο οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT, AST και ALP ορού, αυξημένα LDH αίματος, αυξημένα TSH αίματος* ^d , θρομβοπενία ^a
Συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος, λεμφοπενία ^a , ουδετεροπενία ^a , αυξημένη λιπάση
Όχι συχνές	μειωμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, αυξημένα ηωσινόφιλα ^b , αυξημένα αιμοπετάλια ^b

* Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί, προκειμένου να προκύψει η κατάλληλη κατηγοριοποίηση συχνότητας:

^a Μειωμένες αιματολογικές παράμετροι: Λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων. Ουδετεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων. Θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων.

^b Αυξημένες αιματολογικές παράμετροι: Αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων και ηωσινοφιλία. Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων και θρομβοκυττάρωση.

^c Μειωμένες βιοχημικές παράμετροι: Υποαλβουμιναιμία και μειωμένη αλβουμίνη αίματος. Υπασβεστιαμία και μειωμένο ασβέστιο αίματος. Υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος. Υπομαγνησιαμία και μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Υποφωσφαταιμία και μειωμένος φώσφορος αίματος.

^d Αυξημένες βιοχημικές παράμετροι: Υπερχοληρυθριναιμία και αυξημένη χολερυθρίνη αίματος.

Υποθυρεοειδισμός και αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα.

^e Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος στην άνω κοιλία και κοιλιακό άλγος στην κάτω κοιλία.

^f Υπέρταση και αυξημένη αρτηριακή πίεση.

^g Υπόταση και μειωμένη αρτηριακή πίεση.

^h Δεν αναφέρθηκε υπερτασική κρίση στις κλινικές δοκιμές του Cometriq. η συχνότητα βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα για την καρβοζαντινίβη (συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων για το Cabometyx δισκίο 60 mg).

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παρατηρήθηκε τιμή θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) άνω του φυσιολογικού μετά την πρώτη δόση στο 57% των ασθενών που λάμβαναν καρβοζαντινίβη έναντι του 19% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (ανεξάρτητα από τις τιμές γραμμής βάσης). Το ενενήντα δύο τοις εκατό των ασθενών στο σκέλος καρβοζαντινίβης 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 καρβοζαντινίβη (σε δόση 140 mg qd), σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη με καρκινοπαθείς (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτή η επίδραση δεν σχετίστηκε με μια αλλαγή στη μορφολογία της μορφής του καρδιακού κύματος ή νέων ρυθμών. Κανένας ασθενής που λάμβανε θεραπεία με καρβοζαντινίβη δεν είχε QTcF >500 ms.

Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 για συστάσεις σχετικά με την παρακολούθηση και τη διαχείριση των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: διατηρήσεις, συρίγγια και ενδοκοιλιακά αποστήματα, θρομβοεμβολικά συμβάντα, αιμορραγία, ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί, γαστρεντερικές διαταραχές, επιπλοκές τραύματος υπέρταση, οστεονέκρωση, σύνδρομο ερυθροδυσαιθησίας παλαμών-πελμάτων, πρωτεϊνουρία και σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας.

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: L01EX07

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 δόσοσχετιζόμενη 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

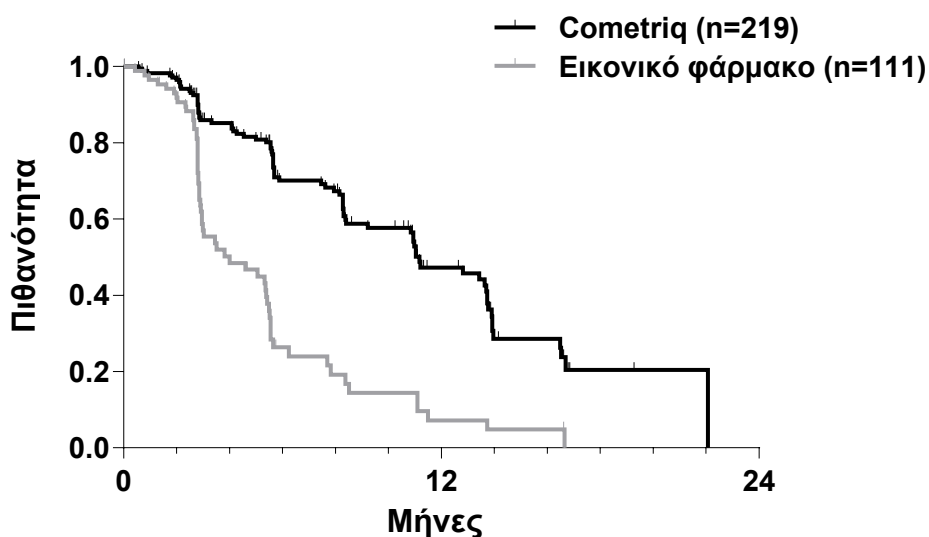
Μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη που σύγκρινε την καβοζαντινίβη (N = 219) με εικονικό φάρμακο (N = 111) διεξήχθη σε ασθενείς με προοδευτικό, ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και ακτινογραφικά τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου εντός 14 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.

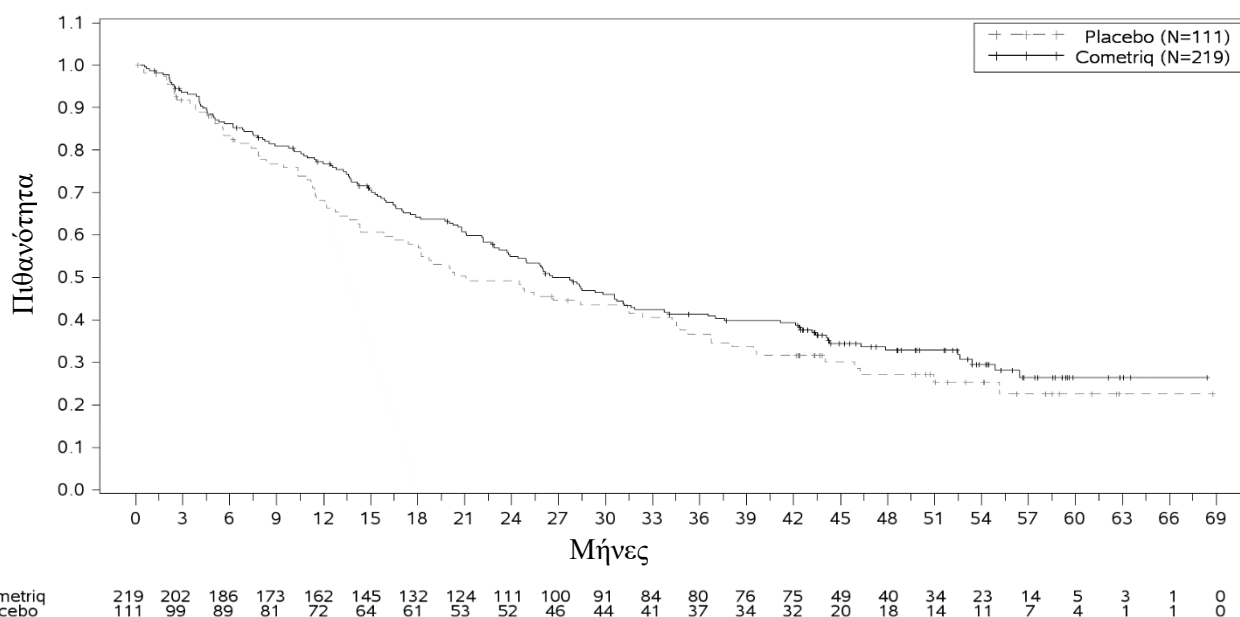
Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο		0	3	6	9	12	15	18	21
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

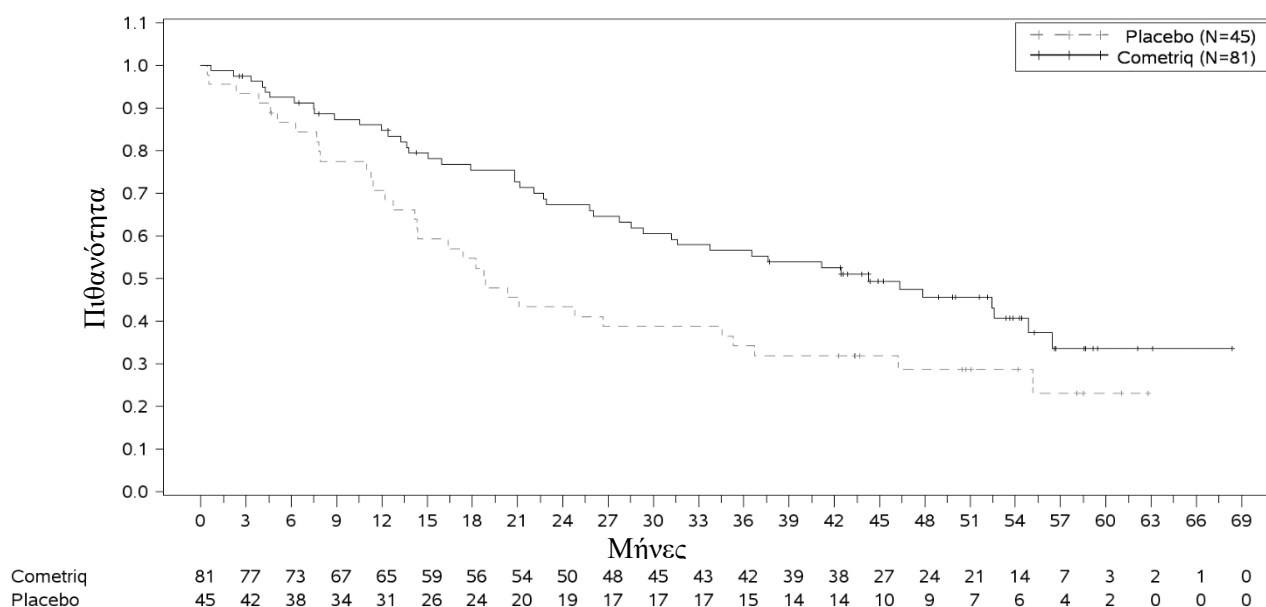
Από τους 215 ασθενείς με επαρκή δεδομένα για τον καθορισμό της κατάστασης μετάλλαξης, το 78,6% (n=169) ταξινομήθηκαν ως θετικοί για μετάλλαξη RET (126 εκ των οποίων ήταν θετικά για τη μετάλλαξη M918T) και το 21,4% (n=46) ταξινομήθηκαν ως αρνητικοί για μετάλλαξη RET. Για επιπρόσθετους 115 ασθενείς, η 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).

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.

Η βιοϊσοδυναμία μεταξύ των σκευασμάτων καβοζαντινίβης σε κάψουλες και σε δισκία δεν ήταν δυνατό να αποδειχθεί έπειτα από εφάπαξ δόση 140 mg σε υγιή άτομα. Παρατηρήθηκε αύξηση κατά 19% της C_{max} του σκευάσματος σε δισκία (CABOMETYX) σε σύγκριση με το σκεύασμα σε κάψουλες (COMETRIQ). Η AUC ήταν παρόμοια μεταξύ του σκευάσματος καβοζαντινίβης σε δισκία (CABOMETYX) και του σκευάσματος σε κάψουλες (COMETRIQ) (διαφορά <10%).

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 θειικό XL184 και θειικό προϊόν διάσπασης 6-δεσμεθυλαμιδίου. Δύο μη συζευγμένοι μεταβολίτες (XL184-N-οξειδίο και προϊόν διάσπασης αμιδίου XL184), οι οποίοι κατέχουν <1% της ικανότητας αναστολής κίνησης 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 μεταλλαξιγόνο 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 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 ολιγοσπερμία σε αρσενικούς σκύλους σε επίπεδα έκθεσης κάτω από τα επίπεδα ανθρώπινης κλινικής έκθεσης στην ενδεδειγμένη θεραπευτική δόση.

Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης διεξήχθησαν σε αρουραίους και κουνέλια. Σε αρουραίους, η καβοζαντινίβη προκάλεσε μετεμφυτευτική απώλεια, εμβρυϊκό οίδημα, 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/άνωριμο 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 οξειδίο του σιδήρου (E172) (κάψουλες 20 mg μόνο)

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

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Μελάνη εκτύπωσης

Shellac

Μαύρο οξειδίο 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)

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:

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

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/1/13/890/001	21 κάψουλες 20 mg (δόση 60 mg/ημέρα για προμήθεια 7 ημερών)
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 ημερών)
EU/1/13/890/004	84 κάψουλες (4 κάρτες blister 21 κάψουλες 20 mg) (δόση 60 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: 11 Φεβρουαρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) 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**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

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

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

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

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs 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/EK 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 (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

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.

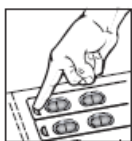
6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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

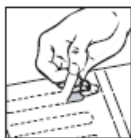
7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ 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

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 ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΑ ΒΛΙΣΤΕΡ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ 28 ΗΜΕΡΩΝ, 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.

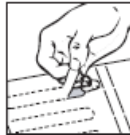
7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Οδηγίες διανομής
Λάβετε όλες τις κάψουλες σε μία σειρά κάθε ημέρα, χωρίς φαγητό (οι ασθενείς θα πρέπει να 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 ΣΥΝΟΗΚΕΣ 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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

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.

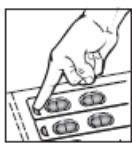
6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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 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 ΣΥΝΟΗΚΕΣ 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

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 ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΑ ΒΛΙΣΤΕΡ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ 28 ΗΜΕΡΩΝ, 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.

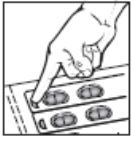
6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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 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/1/13/890/005 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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

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.

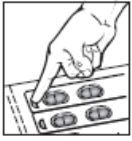
6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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

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 ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΑ ΒΛΙΣΤΕΡ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ 28 ΗΜΕΡΩΝ, 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.

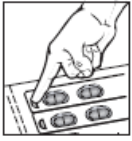
6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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 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/1/13/890/006 112 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****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

COMETRIQ 20 mg σκληρές κάψουλες
COMETRIQ 80 mg σκληρές κάψουλες
καβοζαντινίβη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν 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 πριν πάρετε το COMETRIQ
3. Πώς να πάρετε το COMETRIQ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το COMETRIQ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Τι είναι το COMETRIQ

Το COMETRIQ είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία καβοζαντινίβη (S)-μηλική.

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.

Πώς δρα το COMETRIQ

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

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
- που έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.
- 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 ηπατική ή νεφρική νόσο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν επηρεάζετε 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, κετοконаζόλη και ποσακοναζόλη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων (αντιβιοτικά) όπως ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και ριφαμπικίνη
- Αλλεργικά φάρμακα όπως φεξοφεναδίνη
- Φάρμακα για τη θεραπεία της στηθάγχης (πόνος στο στήθος λόγω ανεπαρκούς παροχής στην καρδιά) όπως η ρανολαζίνη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας ή των σπασμών όπως φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη
- Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), τα οποία χρησιμοποιούνται μερικές φορές για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και παθήσεων που σχετίζονται με την κατάθλιψη όπως το άγχος
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραίωση του αίματος, όπως η βαρφαρίνη και η ετεξιλική δαβιγατράνη

- Φάρμακα για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή άλλες καρδιακές παθήσεις, όπως αλυσκινίνη, αμπριπεντάνη, 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 μοσχεύματος (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

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 καβοζαντινίβη ή/και οι μεταβολίτες της μπορεί να απεκκριθούν στο μητρικό γάλα και να προκαλέσουν βλάβη στο παιδί σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Το COMETRIQ περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά κάψουλα, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

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 πηγαίετε 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.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το COMETRIQ

Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το COMETRIQ, εκτός εάν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

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 επουλώνεται.
- Έμετος ή βήχας με αίμα, το οποίο μπορεί να είναι έντονο κόκκινο ή να μοιάζει με κόκκους καφέ.
- Πόνος στο στόμα, δόντια ή/και σαγόني, πρήξιμο ή άφθες μέσα στο στόμα, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στο σαγόني, ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις βλάβης των οστών στο σαγόني (οστεονέκρωση).
- Σπασμοί, πονοκέφαλοι, σύγχυση ή δυσκολία συγκέντρωσης. Αυτές μπορεί να είναι ενδείξεις μιας πάθησης που καλείται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES). Η PRES είναι σπάνια (επηρεάζει λιγότερα από 1 στα 100 άτομα).
- Διάρροια που είναι σοβαρή και δεν φαίνεται να υποχωρεί.

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
- Δυσκολία στην κατάποση
- 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)
- Χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων
- Πόνος αρθρώσεων, μυϊκοί σπασμοί
- Πρησμένοι λεμφαδένες
- Πόνος στα χέρια, παλάμες, πόδια ή πέλματα

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 ή αλλαγή 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 (λοίμωξη πνευμόνων)
- Πόνος στο στόμα, δόντια ή/και σαγόι, πρήξιμο ή άφθες μέσα στο στόμα, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στο σαγόι, ή χαλάρωση ενός δοντιού.
- Μειωμένη θυρεοειδική δραστηριότητα, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: κόπωση, αύξηση βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθηση κρύου ή ξηρού δέρματος
- Χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων
- Μείωση των επιπέδων φωσφόρου στο αίμα
- 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 στο πεπτικό σύστημα, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν σοβαρό ή επίμονο πόνο στο στομάχι
- 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 πυελική περιοχή ή στα δόντια/ούλα σας
- Θρόμβοι αίματος στα αιμοφόρα αγγεία και στους πνεύμονες
- Εγκεφαλικό επεισόδιο
- Μυκητιασική 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 (αλβουμίνη)
- Μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας (αυξημένες ποσότητες κρεατινίνης στο αίμα σας)
- Αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης του ορού που είναι γνωστή ως λιπάση

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
- 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
- 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) η οποία έχει συμπτώματα όπως σπασμοί, πονοκεφάλους, σύγχυση ή δυσκολία στη συγκέντρωση
- Σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης (υπερτασική κρίση).

- Καταρρέων πνεύμονας με αέρα παγιδευμένο στο διάστημα μεταξύ του πνεύμονα και του θώρακα, που συχνά προκαλεί δύσπνοια (πνευμοθώρακας)

Μη γνωστές (ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα)

- Καρδιακή προσβολή
- Διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί).
- Φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος (δερματική αγγειίτιδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το 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. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το COMETRIQ

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

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

Οι σκληρές 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 στεατικό 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

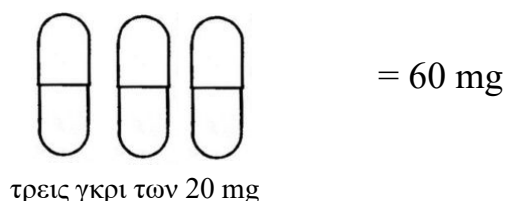
Εμφάνιση του COMETRIQ και περιεχόμενα της συσκευασίας

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

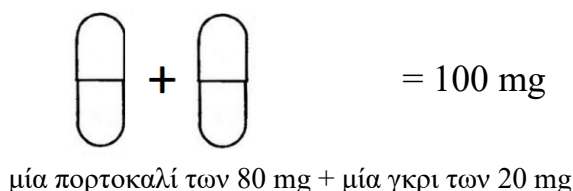
Οι σκληρές κάψουλες COMETRIQ 80 mg είναι πορτοκαλί, με την ένδειξη «XL184 80mg» εκτυπωμένη στη μία πλευρά.

Οι σκληρές 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.

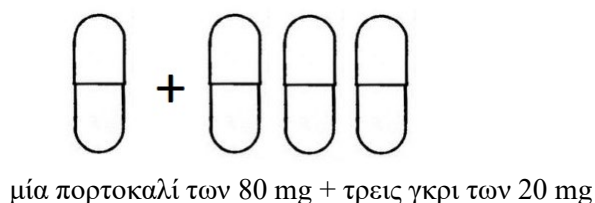
Η κάρτα blister της ημερήσιας δόσης 60 mg περιέχει είκοσι μία κάψουλες 20 mg ως 7 ημερήσιες δόσεις συνολικά. Κάθε ημερήσια δόση δίνεται σε μία σειρά και περιέχει τρεις κάψουλες 20 mg:



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:



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:



Οι σκληρές 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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България, France, Hrvatska, Slovenija

Ipsen Pharma
Франция/France/Francuska/Francija
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 555 5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα/Greece
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

España

Ipsen Pharma, S.A.
Tel: + 34 936 858 100

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Slovenská republika
Ipsen Pharma
Tel: + 420 242 481 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την καρβοζαντινίβη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για τη δερματική αγγειίτιδα από δύο αναφερόμενα περιστατικά με επανεμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας, μετά από επανέναρξη του φαρμάκου και πιθανή επίδραση στην κατηγορία, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καρβοζαντινίβη (CABOMETYX και COMETRIQ) θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για τον πνευμοθώρακα και συγκεκριμένα μια ανισορροπία εντός της κλινικής δοκιμής και μια αναφερόμενη βιβλιογραφική περίπτωση για την οποία αναφέρθηκε επανεμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας, μετά από επανέναρξη του φαρμάκου, και λαμβάνοντας υπόψη ότι η αιτιώδης συσχέτιση μεταξύ καρβοζαντινίβης και πνευμοθώρακα είναι τουλάχιστον πιθανή, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καρβοζαντινίβη (CABOMETYX και COMETRIQ) θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την καρβοζαντινίβη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) καρβοζαντινίβη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας