

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CABOMETRYX 20 mg, comprimé pelliculé  
CABOMETRYX 40 mg, comprimé pelliculé  
CABOMETRYX 60 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### CABOMETRYX 20 mg, comprimé pelliculé

Un comprimé pelliculé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 20 mg de cabozantinib.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 15,54 mg de lactose.

### CABOMETRYX 40 mg, comprimé pelliculé

Un comprimé pelliculé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 40 mg de cabozantinib.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 31,07 mg de lactose.

### CABOMETRYX 60 mg, comprimé pelliculé

Un comprimé pelliculé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 60 mg de cabozantinib.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 46,61 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

### CABOMETRYX 20 mg, comprimé pelliculé

Comprimés jaunes, ronds, non sécables et portant la mention « XL » d'un côté et « 20 » de l'autre côté.

### CABOMETRYX 40 mg, comprimé pelliculé

Comprimés jaunes, triangulaires, non sécables et portant la mention « XL » d'un côté et « 40 » de l'autre côté.

### CABOMETRYX 60 mg, comprimé pelliculé

Comprimés jaunes, ovales, non sécables et portant la mention « XL » d'un côté et « 60 » de l'autre côté.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### **Carcinome à cellules rénales (CCR)**

CABOMETRYX est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé (CCR) :

- Chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement (voir rubrique 5.1) ;
- Chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

#### **Carcinome hépatocellulaire (CHC)**

CABOMETRYX est indiqué en monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par CABOMETRYX doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des traitements anticancéreux.

#### Posologie

Les comprimés de CABOMETRYX (cabozantinib) et les gélules de COMETRIQ (cabozantinib) ne sont pas bio équivalents et ne sont pas interchangeables (voir rubrique 5.2). Si un patient doit passer d'un traitement par cabozantinib sous forme de gélules à un traitement par cabozantinib sous forme de comprimés, le patient doit prendre la plus faible des deux doses suivantes : CABOMETRYX à une dose n'excédant pas 60 mg ou COMETRIQ à la dose actuelle.

Dans le CCR et le CHC, la dose recommandée de CABOMETRYX est de 60 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par CABOMETRYX et/ou une réduction de la dose (voir tableau 1). Dans cette situation, il est recommandé de réduire la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour. Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade  $\geq 3$  ou de toxicité de grade 2 intolérable (selon la classification clinique internationale CTCAE). Des réductions de dose sont recommandées en cas d'effets indésirables qui, s'ils persistent, peuvent devenir graves ou intolérables.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre la dose omise si le délai avant la prise de la dose suivante est inférieur à 12 heures.

**Tableau 1 – Recommandations pour l’adaptation des doses en cas d’effets indésirables**

<b>Effets indésirables et sévérité (Grade CTCAE)</b>	<b>Adaptation du traitement par CABOMETYX</b>
Effets indésirables de Grade 1 et Grade 2 qui sont tolérables et facilement contrôlables.	Une adaptation de la dose n’est habituellement pas nécessaire. Instaurer une prise en charge médicale adaptée si nécessaire
Effets indésirables de grade 2 qui sont intolérables et qui ne peuvent pas être contrôlés avec une diminution de la dose ou un traitement symptomatique	Interrompre le traitement jusqu’à résolution de la sévérité de l’effet indésirable à un grade $\leq 1$ . Instaurer une prise en charge médicale adaptée Considérer la reprise du traitement à une dose réduite.
Effets indésirables de grade 3 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement jusqu’à résolution de la sévérité de l’effet indésirable à un grade $\leq 1$ . Instaurer une prise en charge médicale adaptée Reprendre le traitement à une dose réduite
Effets indésirables de grade 4 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Si résolution de l’effet indésirable à un Grade $\leq 1$ , reprendre le traitement à une dose réduite. Si absence d’amélioration de l’effet indésirable, arrêt définitif du traitement par CABOMETYX.

Note : les grades de sévérité sont conformes avec la nomenclature du National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

#### Médicaments concomitants

Les médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doivent être utilisés avec prudence et l’utilisation régulière de médicaments qui sont de puissants inducteurs de CYP3A4 doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Le choix d’un autre médicament concomitant n’ayant pas ou peu de potentiel d’induction ou d’inhibition du CYP3A4 doit être envisagé.

#### Populations particulières

##### Population âgée

Aucune adaptation de la dose initiale de cabozantinib n'est requise chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans).

##### Origine ethnique

Aucune adaptation de la dose n’est nécessaire en fonction de l’origine ethnique (voir rubrique 5.2).

##### Insuffisants rénaux

Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du cabozantinib n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère étant donné que la sécurité et l'efficacité du cabozantinib n'ont pas été établies dans cette population.

##### Insuffisants hépatiques

Chez les patients atteints d’insuffisance hépatique légère, aucune adaptation de la dose n’est nécessaire. Les données disponibles étant limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Une surveillance étroite de la tolérance générale est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). En l’absence de données cliniques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), l’utilisation du cabozantinib n’est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

##### Insuffisants cardiaques

Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Aucune recommandation spécifique de dose ne peut être faite.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du cabozantinib chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

CABOMETYX est à usage oral. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les écraser. Il convient d'informer les patients qu'ils ne doivent rien manger au moins 2 heures avant, et jusqu'à 1 heure après, la prise de CABOMETYX.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Comme la plupart des effets indésirables surviennent au début du traitement, le médecin doit surveiller le patient de façon rapprochée pendant les 8 premières semaines de traitement afin de déterminer si une adaptation de la dose est nécessaire. Les effets indésirables qui généralement surviennent précocement sont : hypocalcémie, hypokaliémie, thrombopénie, hypertension, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, protéinurie et effets gastro-intestinaux (douleur abdominale, inflammation des muqueuses, constipation, diarrhée et vomissements).

Dans le carcinome rénal après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), une réduction de la dose et une interruption du traitement liées à un effet indésirable sont survenues respectivement chez 59,8 % et 70 % des patients du groupe traité par le cabozantinib dans l'étude clinique pivot (METEOR). Deux réductions de doses ont été nécessaires chez 19,3 % des patients. Le délai médian était de 55 jours jusqu'à la première réduction de dose et de 38 jours jusqu'à la première interruption de traitement.

Dans le carcinome rénal non traité antérieurement, une réduction de la dose et une interruption du traitement sont survenues respectivement chez 46 % et 73 % des patients traités par cabozantinib, au cours de l'étude clinique (CABOSUN).

Dans le carcinome hépatocellulaire, après un traitement systémique antérieur, des réductions de dose ou des interruptions de traitement sont survenues chez respectivement 62 % et 84 % des patients de l'étude clinique CELESTIAL traités par cabozantinib. Deux réductions de dose successives ont été nécessaires chez 33 % des patients. Le délai médian jusqu'à la première réduction de dose était de 38 jours et de 28 jours jusqu'à la première interruption de traitement. Une surveillance renforcée est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

#### Effets hépatiques

Des anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine) ont été fréquemment observées chez les patients traités par cabozantinib. Il est recommandé de pratiquer des tests de la fonction hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) avant l'initiation du traitement par cabozantinib et d'effectuer une surveillance attentive au cours du traitement. Chez les patients présentant une détérioration de la fonction hépatique considérée comme liée au traitement par cabozantinib (c'est-à-dire lorsqu'aucune autre cause n'est identifiée), il convient de suivre les recommandations d'adaptation de posologie figurant dans le Tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Le cabozantinib est éliminé principalement par voie hépatique. Une surveillance accrue de la tolérance générale est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir également les rubriques 4.2 et 5.2). Une proportion relative plus élevée de patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) a développé une encéphalopathie hépatique au cours du traitement par cabozantinib. Cabometyx n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) car le cabozantinib n'a pas été étudié dans cette population et l'exposition pourrait être augmentée chez ces patients.

### Encéphalopathie hépatique

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), une encéphalopathie hépatique a été rapportée plus fréquemment dans le groupe cabozantinib que dans le groupe placebo. Le cabozantinib a été associé à des diarrhées, des vomissements, une diminution de l'appétit et des anomalies électrolytiques. En cas de CHC chez des patients avec altération hépatique, ces effets non-hépatiques peuvent être des facteurs déclenchants du développement d'une encéphalopathie hépatique. Les signes et symptômes d'encéphalopathie hépatique doivent être surveillés chez les patients.

### Perforations et fistules

Des cas graves de perforations gastro-intestinales (GI) et de fistules, parfois d'issue fatale, ont été observées avec le cabozantinib. Les patients qui souffrent de maladies inflammatoires de l'intestin (par exemple maladie de Crohn, colite ulcéreuse, péritonite, diverticulite ou appendicite), d'une infiltration tumorale du tractus digestif, ou qui présentent des complications d'une chirurgie digestive antérieure (en particulier quand elle est associée à une cicatrisation tardive ou incomplète), doivent être attentivement évalués avant le début d'un traitement par le cabozantinib. Par la suite, ces patients doivent être surveillés de façon rapprochée afin de détecter les symptômes éventuels de perforations et de fistules, y compris d'abcès et de septicémie. Une diarrhée persistante ou récurrente pendant le traitement peut être un facteur de risque de fistule anale. Le traitement par le cabozantinib doit être interrompu chez les patients présentant une perforation GI ou une fistule qui ne peut être prise en charge de façon appropriée.

### Troubles gastro-intestinaux

La diarrhée, les nausées/vomissements, la diminution de l'appétit et la stomatite /douleur buccale figurent parmi les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). Une prise en charge médicale précoce, comprenant des soins de support par antiémétiques, antidiarrhéiques ou antiacides, doit être instaurée pour éviter la déshydratation, les déséquilibres électrolytiques et la perte de poids. L'interruption ou la réduction de la dose, ou l'arrêt définitif du cabozantinib, doivent être envisagés en cas d'effets indésirables gastro-intestinaux significatifs persistants ou récurrents (voir Tableau 1).

### Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques veineux, dont des embolies pulmonaires, et des événements thromboemboliques artériels, parfois fatals, ont été observés avec le cabozantinib. Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque ou ayant des antécédents d'événements thromboemboliques. Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), des cas de thrombose de la veine porte ont été observés avec le cabozantinib, dont un événement fatal. Les patients ayant des antécédents d'envahissement de la veine porte semblaient présenter un risque accru de développer une thrombose de la veine porte. Le traitement par le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique cliniquement significative.

### Hémorragies

Des hémorragies sévères, parfois fatales, ont été observées avec le cabozantinib. Les patients ayant des antécédents de saignements sévères doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse avant d'initier un traitement par le cabozantinib. Le cabozantinib ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou sont à risque de présenter une hémorragie sévère.

Au cours l'étude dans le CHC (CELESTIAL), des événements hémorragiques fatals ont été rapportés avec une incidence plus élevée avec le cabozantinib qu'avec le placebo. Les facteurs de risque prédisposant à une hémorragie sévère dans la population présentant un CHC avancé peuvent comprendre l'envahissement tumoral des principaux vaisseaux sanguins et la présence d'une cirrhose hépatique sous-jacente entraînant des varices œsophagiennes, une hypertension portale et une thrombopénie. L'étude CELESTIAL excluait les patients recevant un traitement concomitant par anticoagulant ou par agents antiplaquettaires. Les sujets présentant des varices non ou incomplètement traitées, avec saignement ou à risque élevé de saignement, étaient également exclus de cette étude.

### Thrombopénie

Au cours l'étude dans le CHC (CELESTIAL), des cas de thrombopénie et de diminution des plaquettes

ont été rapportées. Le taux de plaquettes doit être surveillé au cours du traitement par cabozantinib et la dose doit être modifiée en fonction de la sévérité de la thrombopénie (voir Tableau 1).

#### Complications de la cicatrisation des plaies

Des cas de complications de la cicatrisation des plaies ont été observés avec le cabozantinib. Dans la mesure du possible, le traitement par le cabozantinib doit être arrêté au moins 28 jours avant une opération chirurgicale programmée, y compris une chirurgie dentaire. Après l'intervention chirurgicale, la décision de reprendre le traitement par le cabozantinib doit être fondée sur l'observation d'une cicatrisation adéquate selon le jugement du clinicien. Le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui présentent des complications de la cicatrisation nécessitant une intervention médicale.

#### Hypertension

Des cas d'hypertension ont été observés avec le cabozantinib. La tension artérielle doit être correctement contrôlée avant l'instauration du traitement par le cabozantinib. Pendant le traitement par le cabozantinib, tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance tensionnelle et être traités si nécessaire par un traitement antihypertenseur standard. La dose de cabozantinib doit être réduite si l'hypertension persiste malgré le traitement antihypertensif. Le cabozantinib doit être arrêté en cas d'hypertension sévère et persistante, malgré le traitement antihypertensif et la réduction de la dose de cabozantinib. En cas de crise hypertensive avérée, le traitement par cabozantinib doit être arrêté.

#### Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP)

Des cas de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP ou syndrome main-pied) ont été observés avec le cabozantinib. Dans les cas de SEPP sévères, il faut envisager l'arrêt du traitement par cabozantinib. Le traitement par cabozantinib pourra être repris à une dose plus faible après résolution du SEPP à un grade 1.

#### Protéinurie

Des cas de protéinurie ont été observés avec le cabozantinib. Le taux de protéines dans les urines doit être surveillé régulièrement pendant le traitement par cabozantinib. Le traitement par cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un syndrome néphrotique.

#### Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR)

Des cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR), également connu sous le nom de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), ont été observés avec le cabozantinib. Ce syndrome doit être envisagé chez tout patient présentant des symptômes tels que des convulsions, des maux de tête, des troubles visuels, une confusion ou une altération des fonctions mentales. Le traitement par cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui présentent un LEPR.

#### Prolongation de l'intervalle QT

Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un antécédent d'allongement de l'intervalle QT, chez les patients prenant des traitements antiarythmiques ou chez les patients ayant des maladies cardiaques préexistantes, une bradycardie ou une anomalie électrolytique. Pendant le traitement par cabozantinib, une surveillance régulière de l'ECG et des électrolytes (calcémie, kaliémie et magnésémie) doit être envisagée.

#### Anomalies biologiques

Le cabozantinib a été associé à une incidence accrue d'anomalies électrolytiques (incluant hypo- et hyperkaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hyponatrémie). Il est recommandé de surveiller les paramètres biochimiques au cours du traitement par cabozantinib et d'instaurer, si nécessaire, un traitement correctif approprié selon les référentiels de pratique clinique. Des cas d'encéphalopathie hépatique chez les patients présentant un CHC peuvent être attribués au développement de troubles électrolytiques. L'interruption du traitement ou la réduction de la dose, ou l'arrêt définitif du cabozantinib, doivent être envisagés en cas d'anomalies significatives, persistantes ou récurrentes (voir Tableau 1).

#### Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4

Le cabozantinib est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante de cabozantinib et de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique du cabozantinib. La prudence est requise lorsque le cabozantinib est administré avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'administration concomitante du cabozantinib et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a entraîné une diminution de la concentration plasmatique du cabozantinib. Il faut donc éviter l'administration prolongée de puissants inducteurs du CYP3A4 avec le cabozantinib (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Substrats de la P-glycoprotéine

Dans un système de dosage bi-directionnel utilisant les cellules MDCK-MDRI, le cabozantinib a été un inhibiteur (CI50 = 7,0 µM), mais pas un substrat, des activités de transport de la P-glycoprotéine (P-gp). Il est donc possible que le cabozantinib puisse augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Il convient donc de mettre en garde les patients quant à la prise de substrats de la P-gp (par ex., fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran éxétilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) pendant leur traitement par cabozantinib (voir rubrique 4.5).

#### Inhibiteurs de la MRP2

L'administration d'inhibiteurs de la MRP2 peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de cabozantinib. La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MRP2 (par ex. cyclosporine, éfavirenz, emtricitabine) (voir rubrique 4.5).

#### Précautions liées aux excipients à effet notoire

Ce médicament ne doit pas être administré chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effet d'autres médicaments sur le cabozantinib

##### *Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4*

L'administration de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, à la dose de 400 mg par jour pendant 27 jours à des volontaires sains a diminué (de 29 %) la clairance du cabozantinib et a augmenté de 38 % l'exposition après une dose unique de cabozantinib (ASC : Aire Sous la Courbe). Par conséquent, la co-administration de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse) et du cabozantinib doit être envisagée avec prudence.

L'administration de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, à la dose de 600 mg par jour pendant 31 jours à des volontaires sains a augmenté (de 4,3 fois) la clairance du cabozantinib et a diminué de 77 % la concentration plasmatique après une dose unique de cabozantinib (ASC). La co-administration régulière de puissants inducteurs du CYP3A4 (par ex., phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis [*Hypericum perforatum*]) et du cabozantinib doit donc être évitée.

##### *Agents modifiant le pH gastrique*

La co-administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) comme l'ésoméprazole (40 mg par jour pendant 6 jours) et d'une dose unique de 100 mg de cabozantinib à des volontaires sains n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la concentration plasmatique de cabozantinib (ASC). Aucune adaptation de la dose n'est requise en cas de co-administration d'agents modifiant le pH gastrique (par ex., IPP, antagonistes du récepteur H2 et antiacides) et de cabozantinib.

##### *Inhibiteurs de la MRP2*

Les données *in vitro* démontrent que le cabozantinib est un substrat de la MRP2. L'administration d'inhibiteurs de la MRP2 peut donc entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de



cabozantinib.

#### *Agents chélateurs des sels biliaires*

Les agents chélateurs des sels biliaires, comme la cholestyramine et le cholestagel, peuvent interagir avec le cabozantinib et avoir un effet sur l'absorption (ou la réabsorption), pouvant potentiellement réduire son exposition (voir rubrique 5.2). La signification clinique de ces interactions potentielles est inconnue.

#### Effet du cabozantinib sur d'autres médicaments :

L'effet du cabozantinib sur la pharmacocinétique des stéroïdes contraceptifs n'a pas été étudié. Sachant qu'un effet sur les contraceptifs ne peut être exclu, une méthode de contraception supplémentaire, telle qu'une méthode de contraception mécanique, est recommandée.

Compte tenu de la forte liaison aux protéines plasmatiques du cabozantinib (voir rubrique 5.2), une interaction avec la warfarine, liée au déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques est possible. Dans le cas de cette association médicamenteuse, les valeurs de l'INR doivent être surveillées.

#### *Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp)*

Des tests de transports bidirectionnels réalisés sur des cellules MDCK-MDR1, ont montré que le cabozantinib était inhibiteur (CI50 = 7,0 µM) de la P-gp, sans être un substrat de la P-gp. Il est donc possible que le cabozantinib augmente les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Il convient donc de déconseiller aux patients d'utiliser des substrats de la P-gp (par ex., fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran étextilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) pendant leur traitement par cabozantinib.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en capacité de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Il convient de conseiller aux femmes en capacité de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement sous cabozantinib. Les partenaires de sexe féminin de patients de sexe masculin traités par cabozantinib doivent également éviter de tomber enceintes. Des méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées par les patients de sexes masculin et féminin et par leurs partenaires pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement. Sachant que les contraceptifs oraux ne peuvent pas être considérés comme des « méthodes efficaces de contraception », ils doivent être utilisés avec une autre méthode, telle qu'une méthode de contraception mécanique (voir rubrique 4.5).

### Grossesse

Aucune étude n'a été réalisée sur des femmes enceintes traitées par cabozantinib. Des études sur des animaux ont mis en évidence des effets embryo-fœtaux et tératogènes (voir rubrique 5.3). On ne connaît pas le risque potentiel pour l'homme. Le cabozantinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec ce composé.

### Allaitement

On ne sait pas si le cabozantinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Compte tenu du danger potentiel pour le nourrisson, les patientes doivent arrêter d'allaiter pendant le traitement par cabozantinib, et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement.

### Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur la fertilité humaine. Les résultats de tolérance pré-clinique indiquent que la fertilité masculine et féminine pourrait être compromise par le traitement par cabozantinib (voir rubrique 5.3). Il est recommandé aux hommes et aux femmes en âge de procréer de prendre conseil afin d'envisager des stratégies de préservation de la fertilité avant de démarrer le traitement.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le cabozantinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables comme la fatigue et la faiblesse ont été associés au cabozantinib. La prudence est donc requise lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Dans la population atteinte de CCR, les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence  $\geq 1\%$ ) sont : diarrhée, hypertension, déshydratation, hyponatrémie, nausée, diminution de l'appétit, embolie, fatigue, hypomagnésémie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP).

Dans la population atteinte de CCR, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (survenus chez au moins 25 % des patients), incluent : diarrhée, hypertension, fatigue, élévation des ASAT et des ALAT, nausées, appétit diminué, SEPP, dysgueusie, numération plaquettaire diminuée, stomatite, anémie, vomissements, poids diminué, dyspepsie et constipation. L'hypertension a été observée plus fréquemment dans la population présentant un carcinome rénal non traité antérieurement (67 %) par rapport aux patients présentant un carcinome rénal après une thérapie ciblée des récepteurs du VEGF (37 %).

Dans la population atteinte de CHC, les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence  $\geq 1\%$ ) sont : encéphalopathie hépatique, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, asthénie et diarrhée.

Dans la population atteinte de CHC, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (survenus chez au moins 25 % des patients), incluent : diarrhée, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, fatigue, diminution de l'appétit, hypertension et nausées.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés dans le tableau 2 par classe de système-organe MedDRA et par catégorie de fréquence.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante, sans distinction quant à la sévérité des effets indésirables présentés : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent (de  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent (de  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 : Effets indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques chez les patients traités par cabozantinib**

Classe de système-organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Inconnu
Infections et infestations		abcès		
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie	thrombopénie, neutropénie	lymphopénie	
Affections endocriniennes	hypothyroïdie			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	appétit diminué, hypomagnésémie, hypokaliémie	déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperbilirubinémie, hyperglycémie, hypoglycémie		

<b>Classe de système- organe MedDRA</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Inconnu</b>
Affections du système nerveux	dysgueusie, céphalées, sensation vertigineuse	neuropathie périphérique sensitive	convulsion	accident vasculaire cérébral
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes		
Troubles cardiaques				infarctus du myocarde
Affections vasculaires	hypertension, hémorragie	thrombose veineuse thrombose artérielle		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dysphonie, dyspnée, toux	embolie pulmonaire		
Affections gastro-intestinales	diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, douleurs abdominales hautes	perforation gastrointestinale, fistule, maladie de reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, douleur buccale, bouche sèche	pancréatite, glossodynie	
Affectations hépatobiliaires		encéphalopathie hépatique	hépatite cholestatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	érythrodysesthésie palmo-plantaire, éruption cutanée	prurit, alopecie, sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, couleur des cheveux modifiée		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs des extrémités	spasmes musculaires, arthralgie	ostéonécrose de la mâchoire	
Affections rénales et des voies urinaires		protéinurie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue, inflammation muqueuse, asthénie, œdème périphérique			
Investigations	poids diminué, élévation des ALT, élévation des AST sériques,	élévation des PAL sériques, GGT augmentée, créatinine sanguine augmentée, amylase augmentée, lipase augmentée, cholestérol sanguin augmenté, globules blancs diminués	triglycérides sanguins augmentés,	
Lésions, intoxications et complications procédurales			complications de plaie	

### Description d'effets indésirables sélectionnés

Les données pour les effets indésirables suivants sont issues de patients ayant reçu CABOMETYX à la dose de 60 mg par jour dans les études pivotales portant sur le carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du VEGF et en l'absence de traitement antérieur, et dans le carcinome hépatocellulaire après un traitement systémique antérieur (section 5.1).

#### Perforations gastro-intestinales (GI)

Au cours de l'étude portant sur le carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du VEGF (METEOR), des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez 0,9 % (3/331) des patients traités par cabozantinib. Ces effets étaient de Grade 2 ou 3. Le délai médian de survenue était de 10 semaines.

Au cours de l'étude portant sur le carcinome rénal avancé non traité antérieurement (CABOSUN), des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez 2,6 % (2/78) des patients traités par cabozantinib. Ces effets étaient de Grade 4 et 5.

Au cours de l'étude dans le carcinome hépatocellulaire (CELESTIAL), une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 0,9 % des patients traités par cabozantinib (4/467). Tous les événements étaient de grade 3 ou 4. Le délai médian de survenue était de 5,9 semaines.

Des cas de perforation d'issue fatale ont été rapportés dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.

#### Encéphalopathie hépatique

Au cours de l'étude dans le carcinome hépatocellulaire (CELESTIAL), une encéphalopathie hépatique (encéphalopathie hépatique, encéphalopathie, encéphalopathie hyperammonémique) a été rapportée chez 5,6% des patients traités par cabozantinib (26/467) ; des événements de grade 3-4 chez 2,8% des patients et un événement de grade 5 chez 1 patient (0,2%). Le délai médian de survenue était de 5,9 semaines. Aucun cas d'encéphalopathie hépatique n'a été rapporté lors des études dans le carcinome rénal avancé (METEOR et CABOSUN).

#### Diarrhée

Au cours de l'étude dans le carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du VEGF (METEOR), une diarrhée a été rapportée chez 74 % des patients atteints de RCC traités par cabozantinib (245/331) ; événements de grade 3-4 dans 11 % des cas. Le délai médian d'apparition était de 4,9 semaines.

Au cours de l'étude dans le carcinome rénal avancé non traité antérieurement (CABOSUN), une diarrhée a été rapportée chez 73 % des patients traités par cabozantinib (57/78) ; événements de grade 3-4 dans 10% des cas.

Au cours de l'étude dans le carcinome hépatocellulaire (CELESTIAL), une diarrhée a été rapportée chez 54 % des patients traités par cabozantinib (251/467) ; événements de grade 3-4 dans 9,9 % des cas. Le délai médian de survenue de tous les événements était de 4,1 semaines. La diarrhée a conduit à une modification de la dose, une interruption et un arrêt de traitement chez respectivement 84/467 (18 %), 69/467 (15%) et 5/467 (1%) des sujets.

#### Fistules

Au cours de l'étude portant sur le carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du VEGF (METOR), des cas de fistules ont été rapportés chez 1,2 % des patients (4/331) traités par cabozantinib, incluant 0,6% de cas de fistules anales (2/331). 1 cas était de Grade 3, les autres cas étaient de Grade 2. Le délai médian de survenue était de 30,3 semaines.

Au cours de l'étude portant sur le carcinome rénal avancé non traité antérieurement (CABOSUN), aucun cas de fistule n'a été rapporté.

Au cours de l'étude dans le carcinome hépatocellulaire (CELESTIAL), des cas de fistules ont été rapportées chez 1,5% des patients (7/467) atteints de CHC. Le délai médian de survenue était de 14 semaines.

Des cas fatals de fistules sont survenus dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.

#### Hémorragies

Au cours de l'étude portant sur le carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du VEGF (METOR), l'incidence d'hémorragie sévère (Grade  $\geq 3$ ) était de 2,1 % (7/331) dans le groupe de patients traité par cabozantinib. Le délai médian de survenue était de 20,9 semaines.

Au cours de l'étude portant sur le carcinome rénal avancé non traité antérieurement (CABOSUN), l'incidence des hémorragies sévères (Grade  $\geq$  3) était de 5,1 % (4/78) dans le groupe traité par cabozantinib.

Au cours de l'étude dans le carcinome hépatocellulaire (CELESTIAL), l'incidence des hémorragies sévères (Grade  $\geq$  3) était de 7,3 % dans le groupe traité par cabozantinib (34/467). Le délai médian de survenue était de 9,1 semaines.

Des cas fatals d'hémorragie ont été rapportés dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.

#### Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR)

Aucun cas de LEPR n'a été rapporté au cours des études METEOR, CABOSUN ou CELESTIAL, mais de rares cas ont été rapportés au cours d'autres études cliniques (chez 2/4872 patients ; 0,04 %).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration ([voir Annexe V](#)).

### **4.9 Surdosage**

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par cabozantinib et les symptômes possibles de surdosage ne sont pas connus.

En cas de suspicion de surdosage, le traitement par cabozantinib doit être interrompu et des soins instaurés. Les paramètres cliniques, métaboliques et biologiques doivent être surveillés au moins une fois par semaine ou comme jugé pertinent d'un point de vue clinique, afin d'évaluer toute évolution possible. Les effets indésirables associés au surdosage seront traités de manière symptomatique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine kinase, Code ATC : L01 XE26.

#### Mécanisme d'action

Le cabozantinib est une petite molécule qui inhibe plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance et l'angiogenèse tumorale, le remodelage osseux pathologique, la résistance aux médicaments et la progression métastatique du cancer. L'activité inhibitrice du cabozantinib a été évaluée contre une série de kinases ; le cabozantinib été identifié comme inhibiteur de MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique) et des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial). De plus, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosines kinases, notamment le récepteur GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER, le récepteur du facteur des cellules souches (KIT), TRKB, la tyrosine kinase analogue à Fms-3 (FLT3) et TIE-2.

#### Effets pharmacodynamiques

Le cabozantinib a été associé à une inhibition dose-dépendante de la croissance tumorale, à une régression tumorale et/ou une inhibition de la formation de métastases dans un large éventail de modèles précliniques de tumeurs.

#### Électrophysiologie cardiaque

Une augmentation, par rapport au départ, de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF), comprise entre 10 et 15 ms au jour 29 (mais pas au jour 1) après instauration du traitement par cabozantinib (à une dose de 140 mg une fois par jour), a été observée dans une étude clinique contrôlée incluant des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde. Cet effet n'a pas été accompagné d'un changement de la morphologie des ondes, ni du rythme cardiaque. Dans cette étude, aucun sujet

traité par cabozantinib n'a présenté un QTcF > 500 ms confirmé ; il en a été de même pour les sujets traités par cabozantinib dans les études sur le carcinome à cellules rénales (CCR) ou le carcinome hépatocellulaire (CHC) (à une dose de 60 mg).

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Données cliniques dans le Carcinome à Cellules Rénales (CCR) après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)*

La sécurité et l'efficacité de CABOMETYX dans le traitement du carcinome à cellules rénales après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert et multicentrique (METEOR). Des patients (N=658) atteints d'un carcinome rénal avancé à cellules claires ayant déjà reçu au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase associée au récepteur du VEGF (VEGFR TKI) ont été randomisés (1:1) soit dans un groupe traité par CABOMETYX (N=330) soit dans un groupe traité par l'évérolimus (N=328).

Les patients pouvaient avoir reçu d'autres traitements antérieurs, y compris des cytokines et des anticorps ciblant le VEGF, le récepteur PD-1 (programmed death-1) ou ses ligands. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées pouvaient être inclus. La survie sans progression (Progression Free Survival - PFS) a été évaluée, par la revue en aveugle des examens radiologiques par un comité indépendant et une première analyse a été réalisée sur les 375 premiers sujets randomisés. Les critères secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse objective (Objective Response Rate - ORR) et la survie globale (Overall Survival - OS). Des évaluations de la tumeur ont été réalisées toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines.

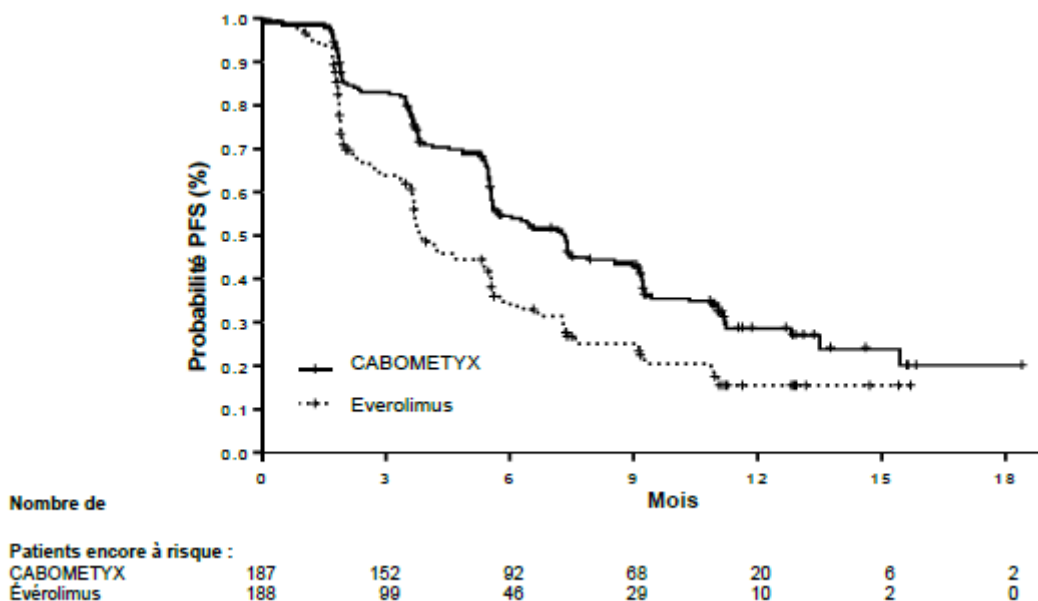
Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires dans les groupes CABOMETYX et évérolimus. La majorité des patients étaient des hommes (75 %) de 62 ans d'âge moyen. Soixante-et-onze pour cent (71 %) avaient reçu antérieurement un seul traitement par VEGFR TKI ; 41 % des patients avaient reçu du sunitinib comme unique traitement VEGFR TKI antérieur. Selon les critères pronostiques du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 46 % avaient un pronostic favorable (aucun facteur de risque), 42 %, un pronostic intermédiaire (1 facteur de risque) et 13 % un pronostic défavorable (2 ou 3 facteurs de risque). Cinquante-quatre pour cent (54 %) des patients présentaient au moins 3 localisations métastatiques, dont les poumons (63 %), les ganglions lymphatiques (62 %), le foie (29 %) et les os (22 %). La durée médiane de traitement a été de 7,6 mois (entre 0,3 et 20,5) pour les patients du groupe CABOMETYX et de 4,4 mois (de 0,21 à 18,9) pour les patients du groupe évérolimus.

Une amélioration statistiquement significative de la PFS a été observée dans le groupe CABOMETYX par rapport au groupe évérolimus (figure 1 et tableau 3). Une analyse intermédiaire sur la survie globale (OS) prévue initialement dans le protocole et réalisée en parallèle de l'analyse de la PFS n'a pas mis en évidence une différence statistiquement significative (202 événements, HR = 0,68 (0,51 ; 0,90), p=0,006). Lors d'une analyse ultérieure non prévue initialement au protocole, une amélioration statistiquement significative de la survie globale (OS) a été démontrée pour les patients du groupe CABOMETYX par rapport aux patients du groupe évérolimus (320 événements, médiane de 21,4 mois versus 16,5 mois ; HR = 0,66 (0,53, 0,83), p=0,0003 ; figure 2). Des résultats comparables ont été observés pour la survie globale (OS) lors d'une analyse descriptive de suivi après 430 événements.

Une analyse exploratoire de la PFS et de l'OS sur la population en Intention de Traiter (ITT) a montré des résultats homogènes en faveur de CABOMETYX par rapport à évérolimus dans les différents sous-groupes définis en fonction de : l'âge (< 65 ans vs. > 65 ans), le sexe, le groupe de risque MSKCC (favorable, intermédiaire, défavorable), le statut ECOG (0 vs 1), le délai entre le diagnostic et la randomisation dans l'étude (< 1 an vs. > 1 an), le statut MET de la tumeur (haut versus bas vs. inconnu), les métastases osseuses (absence vs. présence), les métastases viscérales (absence vs. présence), métastases viscérales et osseuses (absence vs. présence), nombre de traitements antérieurs par VEGFR-TKI (1 vs. > 2), la durée du premier traitement par VEGFR-TKI (< 6 mois vs. > 6 mois).

Les résultats sur le taux de réponses objectives sont présentés dans le tableau 4.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie Sans Progression (PFS) – Évaluation radiologique par un comité indépendant, chez des sujets atteints d'un CCR après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (375 premiers sujets randomisés) (METEOR)**

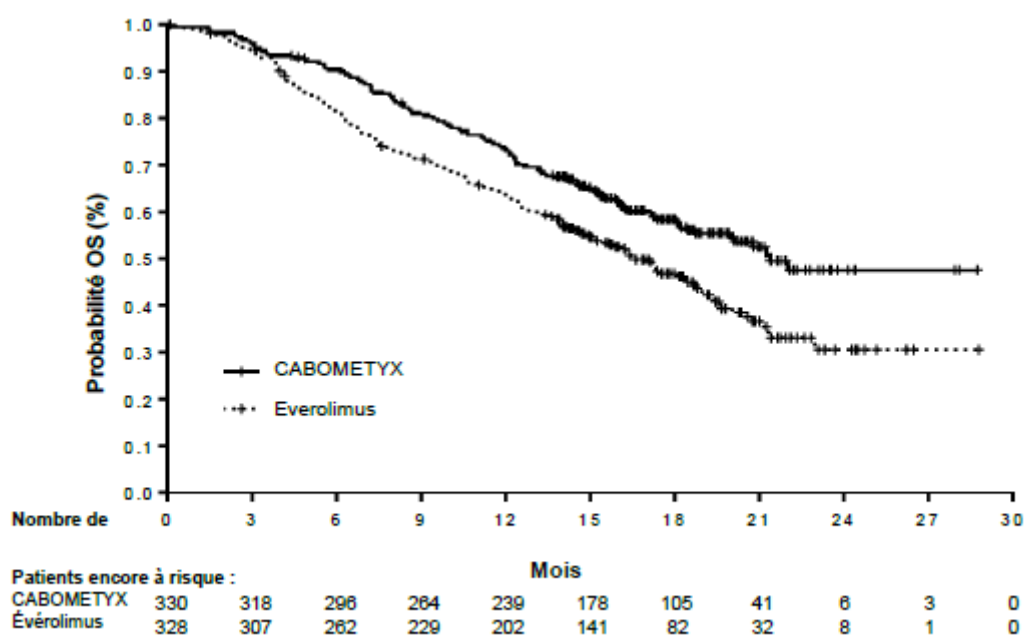


**Tableau 3 : Résultats sur la PFS (Évaluation radiologique par un comité indépendant) chez des sujets atteints d'un CCR après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (METEOR)**

Critère d'évaluation	Population principale d'analyse de la PFS		Population en intention de traiter	
	CABOMETYX	Évérolimus	CABOMETYX	Évérolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS médiane (IC à 95 %), mois	7,4 (5,6 ; 9,1)	3,8 (3,7 ; 5,4)	7,4 (6,6 ; 9,1)	3,9 (3,7 ; 5,1)
HR (IC à 95 %), valeur p <sup>1</sup>	0,58 (0,45 ; 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41 ; 0,62), p<0,0001	

<sup>1</sup> test de log-rank stratifié

**Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez des sujets atteints de CCR après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (METEOR)**



**Tableau 4 : Résultats sur l'ORR (Evaluation radiologique par un comité indépendant et un investigateur), chez des sujets atteints de CCR après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)**

Critère d'évaluation	Population principale d'analyse de la PFS		Population en intention de traiter	
	CABOMETYX	Évérolimus	CABOMETYX	Évérolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (réponses partielles uniquement) (IC95 %)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
valeur p <sup>1</sup>	p < 0,0001		p < 0,0001	
Réponse partielle	17 %	3 %	24 %	4 %
Délai médian jusqu'à la première réponse, mois (IC 95 %)	1,91 (1,6 ; 11,0)	2,14 (1,9 ; 9,2)	1,91 (1,3 ; 9,8)	3,50 (1,8 ; 5,6)
Stabilité de la maladie comme meilleure réponse	65 %	62 %	63 %	63 %
Progression de la maladie comme meilleure réponse	12 %	27 %	9 %	27 %

<sup>1</sup> test du chi carré ( $\chi^2$ )

#### *Données cliniques dans le Carcinome à Cellules Rénales non traité antérieurement*

La sécurité et l'efficacité de CABOMETYX dans le traitement du carcinome à cellules rénales non traité antérieurement ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, randomisée et en ouvert (CABOSUN). Des patients (N=157) atteints d'un CCR localement avancé ou métastatique avec composante à cellules claires, non traités antérieurement ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir CABOMETYX (N=79) ou sunitinib (N=78). Les patients devaient présenter une maladie à risque intermédiaire ou élevé selon les groupes de risque définis par l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Les patients ont été stratifiés selon les groupes de risque de l'IMDC et sur la présence de métastases osseuses (oui / non). Environ 75 % des patients avaient reçu une néphrectomie avant le début du traitement.



Pour les groupes présentant une maladie de risque intermédiaire, un ou deux des facteurs pronostiques suivants devaient être remplis, tandis que pour les groupes présentant un risque élevé, au moins trois facteurs pronostiques devaient être remplis : délai entre le diagnostic du CCR et le traitement systémique < 1 an, taux d'hémoglobine (Hgb) < la limite inférieure de la normale, calcémie corrigée > limite supérieure de la normale (LSN), index de Karnofsky (KPS) < 80 %, taux de neutrophiles > LSN et taux de plaquettes > LSN.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS). Les critères secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR) et la survie globale (OS). Des évaluations de la tumeur ont été réalisées toutes les 12 semaines.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires dans les groupes CABOMETYX et sunitinib. La majorité des patients étaient des hommes (78 %) de 62 ans d'âge moyen. La répartition des patients selon les groupes de risque de l'IMDC était la suivante : 81 % présentaient un risque intermédiaire (1 à 2 facteurs pronostiques) et 19 % présentaient un risque élevé ( $\geq 3$  facteurs pronostiques). La plupart des patients (87 %) avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1 ; 13 % avaient un score ECOG de 2. Trente-six pour cent (36 %) des patients avaient des métastases osseuses.

Une amélioration statistiquement significative de la PFS, telle qu'évaluée rétrospectivement par un comité d'évaluation radiologique indépendant (IRC), a été démontrée dans le groupe CABOMETYX par rapport au groupe sunitinib (Figure 3 et Tableau 5). Les résultats des analyses effectuées par l'investigateur et de celles effectuées par le comité d'évaluation radiologique indépendant (IRC) étaient cohérents.

Les patients présentant un statut d'expression MET positif et négatif ont montré un effet favorable du CABOMETYX par rapport au sunitinib, avec une activité plus importante chez les patients présentant un statut d'expression MET positif par rapport aux patients présentant un statut d'expression MET négatif (HR = 0.32 (0.16, 0.63) vs 0.67 (0.37, 1.23)) respectivement.

Le traitement par CABOMETYX était associé à une tendance à une survie plus longue par rapport au sunitinib (Tableau 5). L'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour l'analyse en OS et les données sont immatures.

Les résultats sur le taux de réponses objectives sont présentés dans le Tableau 5.

Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie Sans Progression (PFS) – Évaluation par un CRI, chez des sujets atteints d'un CCR non traité antérieurement

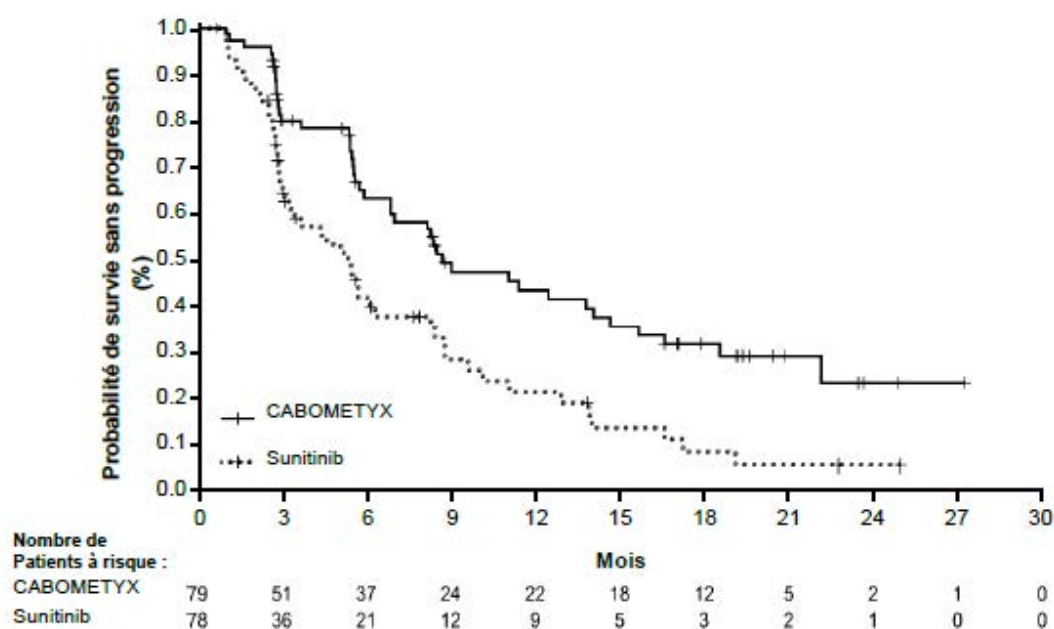


Tableau 5 : Résultats d'efficacité chez les sujets atteints de CCR non traité antérieurement (population ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
<b>Survie sans progression (PFS) évaluée par un CRI<sup>a</sup></b>		
PFS médiane (IC à 95 %), mois	8.6 (6.2, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
HR (IC à 95 %) ; stratifié <sup>b,c</sup>	0.48 (0.32, 0.73)	
p, test du log-rank bilatéral, stratifié <sup>b</sup>	p=0.0005	
<b>Survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur</b>		
PFS médiane (IC à 95 %), mois	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
HR (IC à 95 %) ; stratifié <sup>b,c</sup>	0.56 (0.37, 0.83)	
p, test du log-rank bilatéral, stratifié <sup>b</sup>	p=0.0042	
<b>Survie globale</b>		
OS médiane (IC à 95 %), mois	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
HR (IC à 95 %) ; stratifié <sup>b,c</sup>	0.74 (0.47, 1.14)	
<b>Taux de réponse objective n (%) évalué par un CRI</b>		
Réponses complètes	0	0
Réponses partielles	16 (20)	7 (9)
ORR (réponses partielles uniquement)	16 (20)	7 (9)
Maladie stable	43 (54)	30 (38)
Maladie progressive	14 (18)	23 (29)
<b>Taux de réponse objective n (%) évalué par l'investigateur</b>		
Réponses complètes	1 (1)	0
Réponses partielles	25 (32)	9 (12)
ORR (réponses partielles uniquement)	26 (33)	9 (12)
Maladie stable	34 (43)	29 (37)
Maladie progressive	14 (18)	19 (24)

<sup>a</sup> en accord avec les règles de censure de l'UE

<sup>b</sup> Les facteurs de stratification comprennent les catégories de risque de l'IMDC (risque intermédiaire, risque élevé) et la présence de métastases osseuses (oui/non)

<sup>c</sup> Estimation sur la base du modèle à risques proportionnels de Cox ajusté sur les facteurs de stratification. Un hazard ratio < 1 indique une survie sans progression en faveur du cabozantinib

### *Données cliniques dans le Carcinome Hépatocellulaire*

La sécurité et l'efficacité de CABOMETYX ont été évaluées au cours d'une étude de phase 3 randomisée en double-aveugle contre placebo (CELESTIAL). Des patients (N=707) atteints d'un CHC non éligible à un traitement curatif et traités antérieurement par sorafénib pour une maladie avancée ont été randomisés (2 : 1) pour recevoir CABOMETYX (N=470) ou un placebo (N=237). Les patients pouvaient avoir reçu un autre traitement systémique antérieur pour une maladie avancée, en plus du sorafénib. La randomisation a été stratifiée sur l'étiologie de la maladie (VHB [avec ou sans VHC], VHC [sans VHB], ou autre), la zone géographique (Asie, autres régions) et sur la dissémination extra hépatique de la maladie et / ou l'envahissement macrovasculaire (oui, non).

Le critère principal d'efficacité était la survie globale (OS). Les critères secondaires d'efficacité étaient la survie sans progression (PFS) et le taux de réponse objective (ORR), évalués par l'investigateur à l'aide des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST 1.1). Les évaluations tumorales étaient effectuées toutes les 8 semaines. Les sujets poursuivaient le traitement de l'étude en aveugle après progression radiologique de la maladie tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à nécessité de mettre en œuvre un traitement antitumoral ultérieur, systémique ou local hépatique. Un crossover du bras placebo vers le bras cabozantinib n'était pas autorisé pendant la phase de traitement en aveugle.

Les caractéristiques démographiques initiales et les caractéristiques de la pathologie étaient similaires dans les groupes CABOMETYX et placebo et sont présentées ci-dessous pour les 707 patients randomisés :

Sexe masculin : 82%.

Âge médian : 64 ans.

Caucasiens : 56 %, Asiatiques : 34 %

Statut de performance ECOG (PS) 0 : 53% ou ECOG PS 1 : 47%.

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

L'étiologie du CHC comportait 38% de virus de l'hépatite B (VHB), 21% de virus de l'hépatite C (VHC) et 40% d'autres causes (ni VHB ni VHC).

Présence d'envahissement vasculaire macroscopique et /ou dissémination tumorale extrahépatique : 78%.

Taux d'alfa-foetoprotéine (AFP)  $\geq$  400  $\mu\text{g} / \text{L}$  : 41%.

Traitement loco-régional par embolisation transartérielle ou perfusion de chimiothérapie : 44 %.

Radiothérapie antérieure au traitement par cabozantinib : 37 %.

Durée médiane du traitement par sorafénib : 5,32 mois.

Soixante-douze pour cent (72%) des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur pour maladie avancée et 28% des patients en avaient reçu deux.

Une amélioration statistiquement significative de l'OS a été démontrée pour CABOMETYX par rapport au placebo (Tableau 6 et Figure 4). Les résultats sur la PFS et sur l'ORR sont résumés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Résultats d'efficacité dans le carcinome hépatocellulaire (population ITT, CELESTIAL)**

	<b>CABOMETYX (N=470)</b>	<b>Placebo (N=237)</b>
<b>Survie Globale (OS)</b>		
OS médiane (IC 95%), mois	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
HR (IC 95%) <sup>1,2</sup>	0.76 (0.63, 0.92)	
p <sup>1</sup>	p=0.0049	
<b>Survie sans progression (PFS)<sup>3</sup></b>		
PFS médiane, mois (IC 95%)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
HR (IC 95%) <sup>1</sup>	0.44 (0.36, 0.52)	
p <sup>1</sup>	p<0.0001	
<b>Estimation de Kaplan-Meier du pourcentage de sujets sans événement à 3 mois</b>		
% (IC 95%)	67.0% (62.2%, 71.3%)	33.3% (27.1%, 39.7%)
<b>Taux de réponse objective (ORR) n (%)<sup>3</sup></b>		
Réponse complète (CR)	0	0
Réponse partielle (PR)	18 (4)	1 (0.4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0.4)
p <sup>1,4</sup>	p=0.0086	
Maladie stable	282 (60)	78 (33)
Maladie progressive	98 (21)	131 (55)

<sup>1</sup> test du log-rank stratifié bilatéral avec comme facteurs de stratification l'étiologie de la maladie (VHB [avec ou sans VHC], VHC [sans VHB] ou autre), la zone géographique (Asie, autres Régions) et la présence d'une dissémination extrahépatique de la maladie et / ou d'un envahissement macrovasculaire (oui, non) (selon les données IVRS data)

<sup>2</sup> estimé par le modèle des risques proportionnels de Cox

<sup>3</sup> évalué par l'investigateur selon RECIST 1.1

<sup>4</sup> test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié

**Figure 4 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie globale (CELESTIAL)**

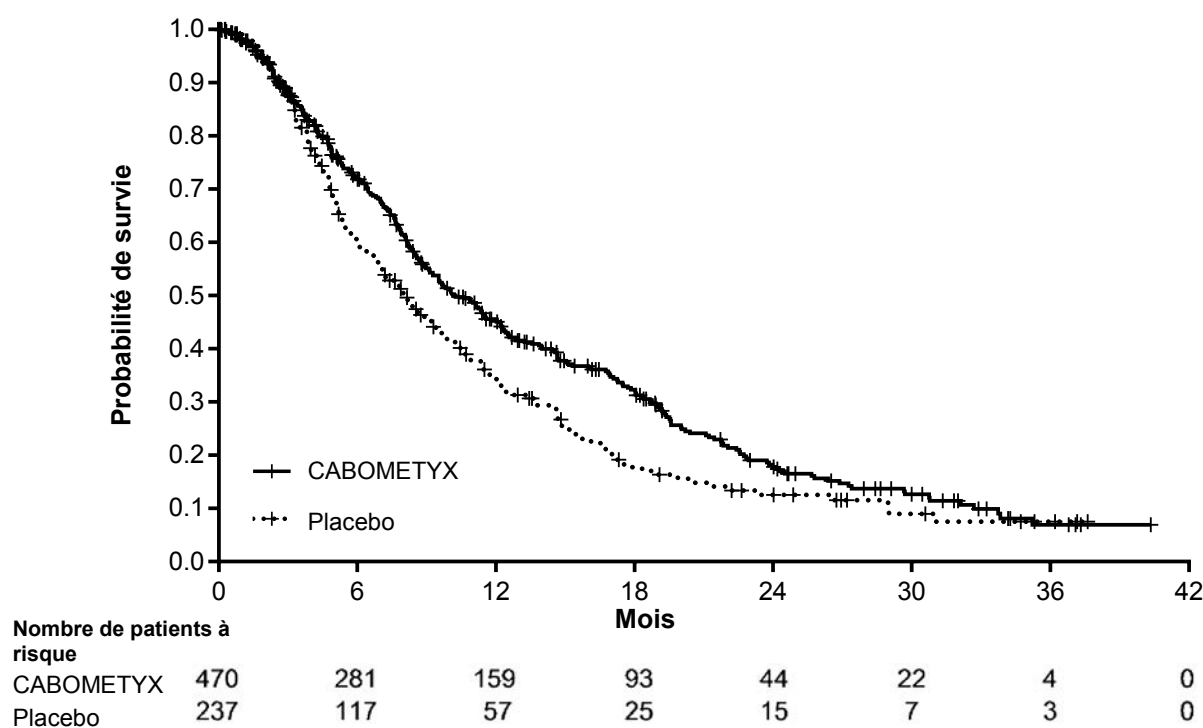
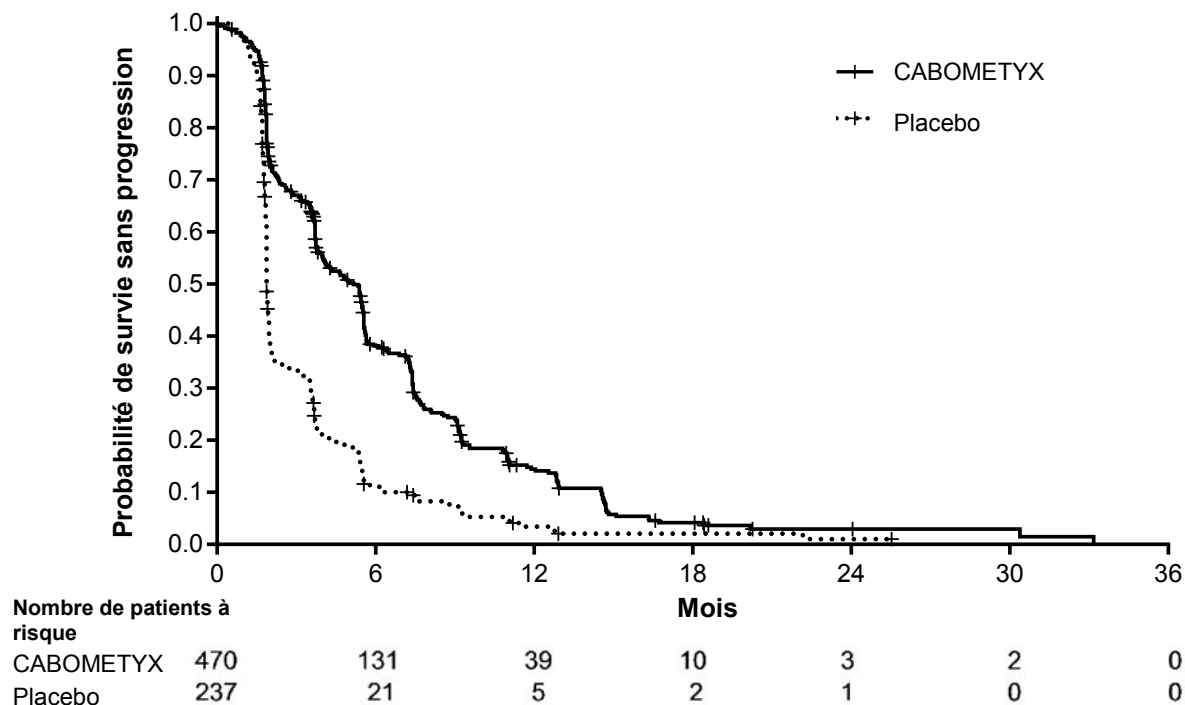


Figure 5 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie sans progression (CELESTIAL)



L'incidence des traitements anticancéreux systémiques hors radiothérapie et locaux hépatiques non prévus au protocole (NPACT) et était de 26 % dans le groupe cabozantinib et de 33% dans le groupe placebo. Les sujets recevant ces traitements devaient interrompre le traitement de l'étude. Une analyse exploratoire de l'OS censurant l'utilisation de traitements antitumoraux non prévus au protocole soutient l'analyse principale : le HR, ajusté sur les facteurs de stratification (selon IxRS), était de 0,66 (IC 95%: 0,52, 0,84; p log rank stratifiée = 0,0005). La durée médiane d'OS estimée par la méthode de Kaplan-Meier était de 11,1 mois dans le groupe cabozantinib versus 6,9 mois dans le groupe placebo, soit une différence des médianes estimée à 4,2 mois.

La qualité de vie non spécifique à la pathologie a été évaluée à l'aide de l'EuroQoL EQ-5D-5L. Un effet négatif de Cabometyx par rapport au placebo sur le score d'utilité EQ-5D a été observé au cours des premières semaines de traitement. Les données de qualité de vie disponibles sont limitées après cette période.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le cabozantinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du carcinome hépatocellulaire, du carcinome rénal et du carcinome rénal pelvien (à l'exception du néphroblastome, du néphroblastomatosé, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire rénal et de la tumeur rhabdoïde du rein) (voir rubrique 4.2. pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Suite à l'administration orale de cabozantinib, les concentrations plasmatiques maximales de cabozantinib ont été atteintes entre 3 et 4 heures post-dose. Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps affichent un deuxième pic environ 24 heures après l'administration, ce qui semble indiquer que le cabozantinib pourrait subir une recirculation entéro-hépatique.

L'administration quotidienne répétée de cabozantinib à une dose de 140 mg pendant 19 jours a donné lieu à une accumulation approximative moyenne de cabozantinib 4 à 5 fois supérieure (basée sur l'ASC)

par rapport à l'administration d'une dose unique ; l'état stable est atteint vers le 15<sup>ème</sup> jour.

Un repas riche en graisses a augmenté modérément les valeurs C<sub>max</sub> et ASC (respectivement 41 % et 57 %) par rapport à des conditions de jeûne chez des volontaires sains auxquels une seule dose de 140 mg de cabozantinib avait été administrée par voie orale. On ne dispose d'aucune information quant à l'effet précis de la nourriture quand elle est prise 1 heure après l'administration de cabozantinib.

La bioéquivalence entre les formulations gélules et comprimés de cabozantinib n'a pu être établie après administration d'une dose unique de 140 mg chez des sujets sains. Une augmentation de 19% du C<sub>max</sub> de la formulation comprimé (CABOMETYX) versus la formulation en gélule (COMETRIQ) a été observée. Une différence de moins de 10% dans l'ASC a été observée entre les deux formulations (comprimé (CABOMETYX) et gélule (COMETRIQ)).

### Distribution

Le cabozantinib se lie fortement aux protéines *in vitro* dans le plasma humain ( $\geq 99,7$  %). L'analyse pharmacocinétique de population (PK) montre un volume de distribution du compartiment central (V<sub>c</sub>/F) estimé à 212 L. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée.

### Biotransformation

Le cabozantinib a été métabolisé *in vivo*. Quatre métabolites étaient présents dans le plasma à des expositions (ASC) supérieures à 10 % du produit-mère : oxyde XL184-N, produit de clivage d'amide XL184, sulfate monohydroxylé XL184 et sulfate 6-déméthyl, produit de clivage d'amide. Deux métabolites non conjugués (oxyde XL184-N et produit de clivage d'amide XL184) possèdent moins de 1 % de la puissance cible d'inhibition de la kinase du cabozantinib-mère, chacun représentant moins de 10 % de l'exposition totale liée au médicament.

Le cabozantinib est un substrat pour le métabolisme du CYP3A4 *in vitro*, puisque des anticorps neutralisants du CYP3A4 inhibe la formation du métabolite oxyde XL184 N de plus de 80 % dans une incubation de microsomes hépatiques humains (MHH), catalysée par NADPH ; en revanche, les anticorps neutralisants de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1 n'ont aucun effet sur la formation des métabolites du cabozantinib. Un anticorps neutralisant du CYP2C9 a eu un effet minime sur la formation des métabolites du cabozantinib (à savoir une réduction inférieure à 20 %).

### Élimination

Dans une analyse PK de population du cabozantinib utilisant des données collectées auprès de 1883 patients et de 140 volontaires sains après l'administration orale de doses allant de 20 à 140 mg, la demi-vie plasmatique terminale du cabozantinib a été d'environ 110 heures. La clairance moyenne (CL/F) à l'état d'équilibre a été estimée à 2,48 L/h. Au cours d'une période de collecte de 48 jours après une dose unique de <sup>14</sup>C-cabozantinib administrée à des volontaires sains, environ 81 % de la radioactivité totale administrée ont été récupérés dans les selles (54 %) et dans les urines (27 %).

### Pharmacocinétique dans des populations particulières

#### Insuffisance rénale

Au cours d'une étude dans l'insuffisance rénale menée avec une dose unique de cabozantinib de 60 mg, les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés pour le cabozantinib plasmatique, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-inf</sub> étaient de 19 % et de 30 % plus élevés chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (IC 90 % pour une C<sub>max</sub> de 91,60 % à 155,51 % ; ASC<sub>0-inf</sub> de 98,79 % à 171,26 %), ainsi que de 2 % et de 6-7 % plus élevés (IC 90 % pour une C<sub>max</sub> de 78,64 % à 133,52 % ; ASC<sub>0-inf</sub> de 79,61 % à 140,11 %), pour des patients atteints d'insuffisance rénale modérée comparés à des patients ayant une fonction rénale normale. Les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère n'ont pas été étudiés.

#### Insuffisance hépatique

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population intégrée du cabozantinib chez des volontaires sains et des patients cancéreux (dont CHC), aucune différence cliniquement significative n'a été observée

sur l'exposition plasmatique moyenne au cabozantinib entre les sujets présentant une fonction hépatique normale (n = 1425) et ceux présentant une insuffisance hépatique légère (n = 558). Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 15) selon les critères du NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). La pharmacocinétique du cabozantinib n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### *Origine ethnique*

Une analyse PK de population n'a identifié aucune différence cliniquement significative de la PK du cabozantinib en fonction de l'origine ethnique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les effets indésirables non observés au cours des études cliniques, mais constatés chez l'animal à des niveaux d'exposition comparables à ceux utilisés pour l'homme et pouvant avoir une implication clinique sont les suivants :

Chez le rat et le chien, dans des études de toxicité à doses répétées d'une durée maximale de 6 mois, les organes cibles de la toxicité ont été le tractus digestif, la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes, le rein, les glandes surrénales et les tissus de l'appareil reproducteur. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour ces résultats était inférieure au niveau de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

Le cabozantinib n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène lors d'une batterie standard de tests de génotoxicité. Le potentiel cancérigène du cabozantinib a été évalué chez deux espèces : des souris transgéniques rasH2 et des rats Sprague-Dawley. Dans l'étude de cancérogénèse de deux ans réalisée chez le rat, des effets néoplasiques liés au cabozantinib se sont manifestés ; par une augmentation de l'incidence de phéochromocytomes bénins, seuls ou en association avec des phéochromocytomes malins/complexes de la médullo-surrénale, observés dans les deux sexes à des niveaux d'exposition bien inférieurs au niveau d'exposition attendu chez l'homme. La pertinence clinique des lésions néoplasiques observées chez le rat est incertaine mais susceptible d'être faible. Le cabozantinib n'a pas été cancérigène dans un modèle murin rasH2 avec un niveau d'exposition légèrement supérieur par rapport à l'exposition prévue chez l'homme lors du traitement.

Les études de fertilité chez le rat ont mis en évidence une diminution de la fertilité chez les mâles et les femelles. En outre, une hypospermatogénèse a été observée chez des chiens mâles à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

Des études sur le développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le rat et le lapin. Chez le rat, le cabozantinib a provoqué une perte post-implantation, un œdème fœtal, une fente palatine/labiale, une aplasie dermique et une queue tordue ou rudimentaire. Chez le lapin, le cabozantinib a produit des changements des tissus mous fœtaux (taille réduite de la rate, lobe pulmonaire moyen petit ou absent) et une incidence fœtale accrue de malformations totales. La NOAEL de la toxicité embryo-fœtale et les résultats tératogènes étaient inférieurs aux niveaux de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

De jeunes rats (comparables à une population pédiatrique de plus de 2 ans) auxquels le cabozantinib a été administré ont présenté une augmentation des globules blancs, une diminution de l'hématopoïèse, un appareil reproducteur féminin prépubère /immature (sans ouverture vaginale retardée), des anomalies dentaires, une diminution de la minéralité et de la densité osseuses, une pigmentation du foie et une hyperplasie lymphoïde des ganglions. Les résultats observés sur l'utérus/les ovaires et la diminution de l'hématopoïèse se sont révélés transitoires, tandis que les effets sur les paramètres osseux et la pigmentation hépatique ont été persistants. L'évaluation chez les jeunes rats (comparables à une population pédiatrique de moins de 2 ans) a montré des effets similaires, mais avec une sensibilité accrue à la toxicité du cabozantinib plus élevée à doses comparables

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Lactose anhydre  
Hydroxypropyl cellulose  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Enrobage pelliculé

Hypromellose 2910  
Dioxyde de titane  
Triacétine  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en PVC/PCTFE avec revêtement en papier d'aluminium enfonçable, contenant chacune 7 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 4 plaquettes de 28 comprimés pelliculés.

Flacon en HDPE avec fermeture sécurité enfant en polypropylène. Chaque flacon contient trois capsules déshydratantes de gel de silice. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002



CABOMETYX 40 mg. comprimé pelliculé

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg. comprimé pelliculé

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT  
DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 9 septembre 2016

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
FRANCE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé  
cabozantinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg de cabozantinib

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CABOMETYX 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDÉS**

**Plaquettes**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé  
cabozantinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot

**5. AUTRE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé  
cabozantinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 40 mg de cabozantinib

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CABOMETYX 40 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaquettes**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé  
cabozantinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé  
cabozantinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 60 mg de cabozantinib

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CABOMETYX 60 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaquettes**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé  
cabozantinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etiquette flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé  
cabozantinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg de cabozantinib

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1136/002

**13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etiquette flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé  
cabozantinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 40 mg de cabozantinib

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1136/004

**13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etiquette flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé  
cabozantinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 60 mg de cabozantinib

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1136/006

**13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**CABOMETRYX 20 mg comprimés pelliculés**  
**CABOMETRYX 40 mg comprimés pelliculés**  
**CABOMETRYX 60 mg comprimés pelliculés**  
cabozantinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que CABOMETRYX et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CABOMETRYX
3. Comment prendre CABOMETRYX
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CABOMETRYX
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que CABOMETRYX et dans quels cas est-il utilisé

#### Qu'est-ce que CABOMETRYX

CABOMETRYX est un médicament contre le cancer contenant une substance active, le cabozantinib. Il est utilisé pour traiter :

- un type particulier de cancer du rein de stade avancé appelé carcinome à cellules rénales
- un cancer du foie chez l'adulte qui a été traité antérieurement par un médicament anticancéreux spécifique (le sorafénib).

#### Comment fonctionne CABOMETRYX

CABOMETRYX agit en bloquant l'action de protéines appelées récepteurs à Tyrosines Kinases (RTKs) qui sont impliquées dans la croissance des cellules et dans le développement de nouveaux vaisseaux sanguins pour les alimenter. Ces protéines peuvent être présentes en grande quantité dans les cellules cancéreuses, et en bloquant leur action, CABOMETRYX peut ralentir la vitesse de croissance de la tumeur et aider à arrêter l'alimentation sanguine dont le cancer a besoin.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CABOMETRYX

#### Ne prenez jamais CABOMETRYX :

- si vous êtes allergique au cabozantinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre CABOMETYX si :

- votre tension artérielle est élevée,
- vous avez des diarrhées,
- vous avez eu récemment des saignements importants,
- vous avez subi une intervention chirurgicale au cours du dernier mois (ou si vous devez subir une intervention chirurgicale), y compris une chirurgie dentaire,
- vous êtes atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (par exemple, la maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse, une diverticulite ou une appendicite),
- vous avez eu récemment un problème de caillots sanguins dans la jambe, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque,
- vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins.

## **Prévenez votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations décrites ci-dessus.**

Vous pourriez avoir besoin d'un traitement pour y remédier ou votre médecin pourra décider de modifier votre dose de CABOMETYX, ou d'arrêter complètement le traitement. Voir également la rubrique 4 « Effets indésirables éventuels ».

## **Enfants et adolescents**

L'utilisation de CABOMETYX n'est pas recommandée chez les enfants ou les adolescents. Les effets de CABOMETYX sur les patients de moins de 18 ans ne sont pas connus.

## **Autres médicaments et CABOMETYX**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance. En effet, CABOMETYX peut affecter le mode de fonctionnement d'autres médicaments. De même, certains médicaments peuvent affecter le mode de fonctionnement de CABOMETYX. Votre médecin sera peut-être amené à modifier la/les dose(s) qui vous a/ont été prescrite(s). Vous devez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez et en particulier si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments qui traitent les infections fongiques (mycoses), tels que : itraconazole, kétoconazole et posaconazole.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques), tels que : érythromycine, clarithromycine et rifampicine.
- Médicaments anti-allergiques tels que : fexofénadine et ranolazine
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ou les convulsions, tels que : phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital.
- Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), parfois utilisées pour traiter la dépression ou un état associé à la dépression, tel que l'anxiété.
- Médicaments utilisés pour fluidifier le sang (anticoagulants) telle que la warfarine.
- Médicaments qui traitent l'hypertension ou un autre trouble cardiaque, tels que : aliskiren, ambrisentan, dabigatran étexilate, digoxine, talinolol et tolvaptan.
- Médicaments pour traiter le diabète tels que : saxagliptin et sitagliptin.
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte telle que la colchicine.
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH ou le SIDA tels que : efavirenz, ritonavir, maraviroc et emtricitabine.
- Médicaments utilisés pour éviter le rejet d'une greffe (cyclosporine) et médicaments à base de cyclosporine pour traiter l'arthrite rhumatoïde et le psoriasis.

## **Contraceptifs oraux**

Si vous prenez CABOMETYX pendant que vous utilisez des contraceptifs oraux, ces derniers peuvent être inefficaces. Vous devez également utiliser une méthode de contraception mécanique (par exemple : préservatif ou diaphragme) pendant votre traitement par CABOMETYX et au moins pendant les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

## **CABOMETYX avec des aliments**

Vous ne devez pas prendre CABOMETYX avec de la nourriture. Vous ne devez rien manger pendant au moins 2 heures avant de prendre CABOMETYX et pendant 1 heure après avoir pris CABOMETYX. Évitez de consommer des produits contenant du pamplemousse pendant toute la durée du traitement, ces derniers pouvant augmenter les taux de CABOMETYX dans votre sang.

## **Grossesse, allaitement et fertilité**

**Évitez de tomber enceinte ou que votre partenaire tombe enceinte pendant votre traitement par CABOMETYX.** Si vous ou votre partenaire êtes en capacité de procréer, utilisez une méthode de contraception adéquate pendant le traitement et au moins pendant les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées pendant un traitement par CABOMETYX (voir aussi la rubrique Autres médicaments et CABOMETYX ci-dessus)

Prévenez votre médecin si vous ou votre partenaire tombez enceinte ou planifiez une grossesse pendant votre traitement par CABOMETYX.

**Prévenez votre médecin AVANT de prendre CABOMETYX** si vous ou votre partenaire envisagez ou avez l'intention de concevoir un enfant après la fin de votre traitement. Il est possible que votre fertilité soit affectée par le traitement par CABOMETYX.

Les femmes traitées par CABOMETYX ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement, le cabozantinib et/ou ses métabolites pouvant être excrétés dans le lait maternel et être nocifs pour votre enfant.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Faites preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez une machine. N'oubliez pas que le traitement par CABOMETYX peut générer de la fatigue ou de la faiblesse et peut affecter votre habilité à conduire ou à utiliser des machines.

## **CABOMETYX contient du lactose**

CABOMETYX contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a diagnostiqué une intolérance à certains sucres, consultez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre CABOMETYX**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous devez continuer à prendre ce médicament jusqu'à ce que votre médecin décide d'arrêter votre traitement. Si vous avez des effets indésirables graves, votre médecin pourra décider de modifier votre dose ou d'arrêter le traitement plus tôt que prévu. Votre médecin vous dira si votre dose doit être modifiée.

CABOMETYX doit être pris une fois par jour. La dose habituelle est de 60 mg. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

CABOMETYX **ne doit pas** être pris avec de la nourriture. Vous ne devez rien manger pendant, au moins, 2 heures avant la prise de CABOMETYX et pendant 1 heure après la prise du médicament. Le comprimé doit être avalé avec un grand verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être écrasés.



**Si vous avez pris plus de CABOMETRYX que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de CABOMETRYX que ce qui vous a été prescrit, parlez-en à un médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital avec les comprimés et cette notice.

**Si vous oubliez de prendre CABOMETRYX**

- Si la prochaine dose est prévue dans les 12 heures ou plus qui suivent la dose oubliée, prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si la prochaine dose est prévue dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez des effets indésirables, votre médecin vous demandera peut-être de diminuer la dose de CABOMETRYX. Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments pour vous aider à contrôler les effets indésirables.

**Prévenez immédiatement votre médecin si vous notez l'un des effets indésirables suivants ; vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :**

- Symptômes incluant des douleurs abdominales, des nausées (mal au cœur), des vomissements, de la constipation ou de la fièvre. Il peut s'agir de signes d'une perforation gastro-intestinale, un trou qui se forme dans votre estomac ou vos intestins et qui peut mettre votre vie en danger.
- Saignements importants ou incontrôlables, avec des symptômes tels que : vomissement de sang, selles noires, sang dans les urines, mal de tête, toux avec expectoration de sang.
- Gonflement, douleurs dans les mains et dans les pieds ou essoufflement.
- Plaie qui ne cicatrise pas.
- Spasmes, céphalées, confusion ou difficultés de concentration. Il peut s'agir de signes d'une maladie appelée syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR). La LEPR est rare (elle affecte moins d'1 personne sur 1000).
- Sensation de somnolence, de confusion ou de perte de conscience. Cela peut être dû à des problèmes de foie.

**Autres effets indésirables :****Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Troubles digestifs, y compris diarrhées, nausées, vomissements, constipation, indigestion, douleurs abdominales
- Vésicules, douleurs des mains ou de la plante des pieds, éruption ou rougeur de la peau
- Perte d'appétit, perte de poids, modification du goût
- Fatigue, faiblesse, maux de tête, étourdissements/sensation vertigineuse,
- Hypertension (augmentation de la pression artérielle)
- Anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang)
- Rougeur, gonflement ou douleur dans la bouche ou la gorge, difficulté pour parler, enrouement, toux
- Changements des analyses de sang servant à contrôler l'état général et le fonctionnement de vos organes (notamment le foie et les reins), faible taux d'électrolytes (comme le magnésium ou le potassium)
- Essoufflement (souffle court)
- Baisse de l'activité de la thyroïde ; les symptômes peuvent être : fatigue, prise de poids, constipation, sensation de froid et peau sèche
- Gonflement de vos jambes et de vos bras.

**Effets indésirables fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Abcès (amas de pus avec gonflement et inflammation)
- Déshydratation
- Sifflement d'oreille
- Caillots sanguins dans les veines, artères et poumons
- Faible taux de plaquettes et de globules blancs
- Faible taux d'albumine dans le sang
- Augmentation ou diminution du taux de sucre dans le sang
- Diminution du taux de calcium, sodium et phosphate dans le sang
- Augmentation du taux de potassium dans le sang
- Augmentation du taux de bilirubine dans le sang (pouvant entraîner une jaunisse / une peau ou des yeux jaunes)
- Augmentation du taux d'amylase dans le sang
- Augmentation du taux de lipase dans le sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang
- Engourdissement, picotement, sensation de brûlure ou douleur dans les membres
- Déchirure douloureuse ou raccordement anormal des tissus Reflux gastro-œsophagien (entraînant des remontées acides dans l'estomac)
- Hémorroïdes
- Bouche sèche et douleur dans la bouche
- Sensation de somnolence, confusion ou perte de conscience due à des problèmes de foie
- Peau sèche, démangeaisons sévères de la peau, acné
- Alopécie (perte et amincissement des cheveux), changement de couleur des cheveux
- Douleur dans les bras, les jambes et les articulations, spasmes musculaires
- Protéines dans les urines (détectées lors de tests)

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent affecter 1 personne sur 100)

- Spasmes
- Faible taux d'un type de globules blancs (lymphocytes)
- Sensation de brûlure ou de picotement de la langue
- Inflammation du pancréas
- Diminution de l'écoulement de bile par le foie
- Lésions osseuses de la mâchoire
- Augmentation du taux de triglycérides dans le sang
- Complications des plaies

**Inconnu (fréquence inconnue)**

- Accident vasculaire cérébral
- Crise cardiaque

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuerez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver CABOMETYX

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, ainsi que sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient CABOMETYX

La substance active est le (S)-malate de cabozantinib.

CABOMETYX 20 mg comprimé pelliculé : chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 20 mg de cabozantinib.

CABOMETYX 40 mg comprimé pelliculé : chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 40 mg de cabozantinib.

CABOMETYX 60 mg comprimé pelliculé : chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 60 mg de cabozantinib.

Les autres composants sont :

**-Comprimé pelliculé :** cellulose microcristalline, lactose anhydre, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, (pour le lactose, voir la rubrique 2).

**-Enrobage pelliculé :** hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172).

### Comment se présente CABOMETYX et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de CABOMETYX 20 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, ronds, non sécables, portant l'inscription XL d'un côté et 20 de l'autre.

Les comprimés de CABOMETYX 40 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, triangulaires, non sécables, portant l'inscription XL d'un côté et 40 de l'autre.

Les comprimés de CABOMETYX 60 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, ovales, non sécables, portant l'inscription XL d'un côté et 60 de l'autre.

Les comprimés de CABOMETYX sont conditionnés dans des étuis en carton contenant soit 4 plaquettes de 7 comprimés chacune (28 au total) ou dans des flacons en plastique de 30 comprimés. Toutes les tailles de conditionnement ne sont pas forcément commercialisées dans votre pays.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

### Fabricant

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu, France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

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

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

**Deutschland, Österreich**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

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

**España**

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

**Italia**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Narbuto g. 5, 08103 Vilnius  
Tel. +370 700 33305

**Magyarország**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**United Kingdom**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>