

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate
CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 15,54 mg.

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 31,07 mg.

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 60 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 46,61 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate

Comprimatele sunt galbene, rotunde, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „20” pe cealaltă față.

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate

Comprimatele sunt galbene, triunghiulare, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „40” pe cealaltă față.

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate

Comprimatele sunt galbene, ovale, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „60” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinomul celular renal (CCR)

CABOMETRYX este indicat în tratamentul carcinomului celular renal (CCR) în stadiu avansat,

- la adulții netratați anterior, cu risc intermediar sau scăzut (vezi pct. 5.1)
- la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV).

Carcinomul hepatocelular (CHC)

CABOMETRYX este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu CABOMETRYX trebuie inițiat de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Comprimatele de CABOMETRYX (cabozantinib) și capsulele de COMETRIQ (cabozantinib) nu sunt bioechivalente și nu trebuie să fie schimbate între ele (vezi pct. 5.2). În cazul în care un pacient trebuie să treacă de la administrarea de cabozantinib sub formă de capsule la tratamentul cu cabozantinib sub formă de comprimate de, pacientul trebuie să continue cu o doză de CABOMETRYX care să nu depășească 60 mg sau cu doza curentă de COMETRIQ (oricare dintre ele este mai mică).

Pentru CCR și CHC doza recomandată de CABOMETRYX este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de CABOMETRYX (vezi Tabelul 1). Atunci când este necesară reducerea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. Se recomandă întreruperea tratamentului în caz de toxicitate de grad 3 sau mai mare conform clasificării CTCAE sau în caz de toxicitate intolerabilă de grad 2. Se recomandă scăderi ale dozelor pentru evenimente care, dacă persistă, ar putea deveni grave sau intolerabile.

În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei de CABOMETYX în caz de apariția a reacțiilor adverse

Reacția adversă și severitatea	Modificarea tratamentului
Reacții adverse de gradul 1 și gradul 2 care sunt tolerabile și ușor de abordat terapeutic	Ajustarea dozei nu este necesară de obicei. Se va adăuga un tratament de susținere, după cum este indicat.
Reacții adverse de gradul 2 care sunt intolerabile și nu pot fi ameliorate printr-o reducere a dozei sau tratament de susținere	Se întrerupe tratamentul până când reacția adversă a fost redusă la Gradul ≤ 1 . Se adaugă un tratament de susținere, după cum este indicat. Se are în vedere reinițierea tratamentului cu o doză redusă.
Reacții adverse de gradul 3 (cu excepția valorilor anormale ale investigațiilor de laborator, fără relevanță clinică)	Se întrerupe tratamentul până când reacția adversă a fost redusă la Gradul ≤ 1 . Se adaugă un tratament de susținere, după cum este indicat. Se reinițiază tratamentul cu o doză redusă.
Reacții adverse de gradul 4 (cu excepția valorilor anormale ale investigațiilor de laborator, fără relevanță clinică)	Se întrerupe tratamentul. Se instituie îngrijiri medicale adecvate. În cazul în care reacția adversă se reduce până la Gradul ≤ 1 , se reinițiază tratamentul cu o doză redusă. În cazul în care reacția de toxicitate nu se reduce, se oprește definitiv administrarea CABOMETYX.

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile comune de terminologie pentru evenimente adverse ale Institutului Național Oncologic, versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v4)

Medicamente administrate concomitent

Medicamentele care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie administrate concomitent cu precauție și trebuie evitată utilizarea concomitentă pe termen lung a medicamentelor care sunt inductori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Trebuie luată în considerare selectarea unui medicament alternativ, administrat concomitent, care nu are potențial sau are un potențial minim de inducere sau inhibare a CYP3A4.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Rasa

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza apartenenței etnice (vezi pct. 5.2)

Pacienți cu insuficiență renală

Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru acești pacienți. Este recomandată monitorizarea îndeaproape a profilului de siguranță general la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Datele provenite de la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea cabozantinibului la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

CABOMETRYX este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea CABOMETRYX.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece majoritatea evenimentelor se pot manifesta precoce în cursul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze cu atenție pacientul pe durata primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. În general, evenimentele care au un debut precoce includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP), proteinuria și evenimentele gastro-intestinale (GI) (dureri abdominale, inflamații ale mucoaselor, constipație, diaree, vărsături).

În carcinomul celular renal, după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV), reducerea dozelor sau întreruperea administrării dozelor din cauza unei reacții adverse au fost necesare la 59,8% și respectiv 70% dintre pacienții tratați cu cabozantinib în studiul clinic pivot (METEOR). Două reduceri succesive ale dozei au fost necesare la 19,3% dintre pacienți. Timpul median până la prima reducere a dozei a fost de 55 de zile, iar până la prima întrerupere a administrării dozei a fost de 38 de zile.

În carcinomul celular renal netratat anterior, reduceri și întreruperi ale dozei au apărut la 46%, respectiv 73% dintre pacienții tratați cu cabozantinib în studiul clinic (CABOSUN).

În carcinomul hepatocelular, după o terapie sistemică precoce, în studiul clinic (CELESTIAL) au apărut reduceri de doză și întreruperi ale dozei la 62% și respectiv 84% la pacienții tratați cu cabozantinib. Au fost necesare două reduceri de doză la 33% dintre pacienți. Timpul mediu până la reducerea primei doze a fost de 38 de zile, iar prima întrerupere a dozei a fost de 28 de zile. Se recomandă o monitorizare mai atentă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Efecte hepatice

La pacienții tratați cu cabozantinib au fost frecvent observate anomalii ale testelor funcției hepatice (creșteri ale alanin aminotransferazei [ALT], aspartat aminotransferazei [AST] și bilirubinei). Se recomandă efectuarea testării funcției hepatice (ALT, AST și bilirubinei) înainte de inițierea tratamentului cu cabozantinib și monitorizarea atentă în timpul tratamentului. Pentru pacienții cu agravarea testelor funcției hepatice, agravare considerată aferentă tratamentului cu cabozantinib (adică în cazul în care nu este evidentă o altă cauză alternativă), trebuie urmată recomandarea de modificare a dozei din Tabelul 1 (vezi pct. 4.2). Cabozantinib este eliminat în principal pe cale hepatică. Se recomandă monitorizarea mai strânsă a profilului de siguranță general la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi și pct. 4.2 și 5.2). O proporție relativă mai mare a pacienților cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a prezentat encefalopatie hepatică cu tratament cu cabozantinib. Cabometryx nu este recomandat pentru utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), deoarece cabozantinib nu a fost studiat la această populație și expunerea poate fi crescută la acești pacienți.

Encefalopatia hepatică

În studiul CHC (CELESTIAL) a fost raportată encefalopatia hepatică mai frecvent la cabozantinib decât la brațul placebo. Cabozantinib a fost asociat cu diaree, vărsături, scăderea poftei de mâncare și anomalii ale electroliților. La pacienții cu CHC cu ficat compromis, aceste efecte non-hepatice pot fi factori de precipitare pentru dezvoltarea encefalopatiei hepatice. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de encefalopatie hepatică.

Perforații și fistule

La utilizarea cabozantinibului s-au observat perforații și fistule gastrointestinale (GI) grave, uneori letale. Pacienții diagnosticați cu o boală inflamatorie a intestinului (de exemplu boală Crohn, colită ulcerativă, peritonită, diverticulită sau apendicită), cu infiltrate tumorale la nivelul tractului GI sau care prezintă complicații ca urmare a unei intervenții chirurgicale GI anterioare (în special în cazul în care acestea se asociază cu vindecarea tardivă sau incompletă) trebuie evaluați cu atenție înaintea începerii terapiei cu cabozantinib, iar ulterior trebuie monitorizați îndeaproape din punct de vedere al simptomelor legate de perforații și fistule, inclusiv abcese și septicemie. Diareea persistentă sau recurentă în timpul tratamentului poate fi un factor de risc pentru apariția fistulelor anale. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă la pacienții la care apare o perforație GI sau o fistulă care nu poate fi abordată terapeutic adecvat.

Tulburări gastrointestinale (GI)

Diaree, greață/vărsături, scăderea apetitului alimentar și stomatită / durere orală au fost unele dintre reacțiile adverse gastrointerstinale cel mai frecvent raportate (vezi pct. 4.8). Trebuie instituit o abordare terapeutică promptă, care include îngrijire de susținere cu antiemetice, antidiareice sau antiacide, pentru a preveni deshidratarea, dezechilibrele electrolitice și pierderea în greutate. Trebuie luată în considerare întreruperea sau reducerea dozei sau întreruperea permanentă a cabozantinib în cazul reacțiilor adverse GI semnificative persistente sau recurente (vezi Tabelul 1).

Evenimente tromboembolice

La utilizarea cabozantinibului s-au observat evenimente de tromboembolie venoasă, inclusiv embolie pulmonară tromboembolie arterială, uneori letală. Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc sau au în antecedente astfel de evenimente. În studiul CHC (CELESTIAL), s-a observat tromboză venoasă portală cu cabozantinib, incluzând un eveniment letal. Pacienții cu antecedente de invazie a venei porte apar a fi expuși unui risc mai mare de a dezvolta tromboză venoasă portală. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă la pacienții la care apare infarct miocardic acut sau orice alte complicații tromboembolice, semnificative din punct de vedere clinic.

Hemoragie

S-au observat hemoragii severe, uneori letale, la utilizarea cabozantinibului. Pacienții cu antecedente de sângerare severă înaintea inițierii tratamentului trebuie evaluați cu atenție înaintea inițierii terapiei cu cabozantinib. Cabozantinibul nu trebuie administrat la pacienți cu hemoragie severă sau cu risc de hemoragie severă.

În studiul CHC (CELESTIAL), evenimentele hemoragice letale au fost raportate la o incidență mai mare cu cabozantinib decât cu placebo. Factorii de risc ce predispun la hemoragie severă la populația cu CHC avansat pot include invazia tumorală a vaselor de sânge majore și prezența cirozei hepatice subiacente care are ca rezultat varicele esofagiene, hipertensiunea portală și trombocitopenia. Studiul CELESTIAL a exclus pacienții cu tratament concomitent cu anticoagulante sau cu antiagregante plachetare. Subiecții cu varice netratate sau tratate incomplet, cu sângerare sau cu risc crescut de sângerare au fost, de asemenea, excluși din acest studiu.

Trombocitopenia

În studiul CHC (CELESTIAL), s-au raportat trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite. Nivelul trombocitelor trebuie monitorizat în timpul tratamentului cu cabozantinib și doza trebuie modificată în funcție de severitatea trombocitopeniei (vezi Tabelul 1).

Complicații la nivelul plăgii

S-au observat complicații la nivelul plăgii în cazul utilizării cabozantinibului. Tratamentul cu cabozantinib trebuie oprit cu cel puțin 28 zile înaintea unei intervenții chirurgicale programate, inclusiv a unei intervenții chirurgicale dentare, dacă este posibil. Decizia de reluare a terapiei cu cabozantinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a vindecării adecvate a plăgii. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă la pacienții cu complicații legate de vindecarea plăgii, care necesită intervenție medicală.

Hipertensiune arterială

S-a observat apariția hipertensiunii arteriale în cazul utilizării cabozantinibului. Tensiunea arterială trebuie să fie bine controlată din punct de vedere terapeutic înaintea inițierii tratamentului cu cabozantinib. În timpul tratamentului cu cabozantinib, toți pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea hipertensiunii arteriale și tratați după cum este necesar, cu terapie antihipertensivă standard. În cazul în care hipertensiunea arterială persistă, în pofida utilizării de medicamente antihipertensive, doza de cabozantinib trebuie redusă. Administrarea cabozantinibului trebuie oprită în cazul în care hipertensiunea arterială rămâne severă și persistentă, în pofida utilizării terapiei antihipertensive și a reducerii dozei de cabozantinib. În caz de criză hipertensivă, administrarea cabozantinibului trebuie oprită.

Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară

La utilizarea cabozantinibului s-a observat apariția sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP). Dacă SEPP este sever, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu cabozantinib. Administrarea cabozantinibului trebuie reluată cu o doză mai scăzută atunci când SEPP s-a redus până la gradul 1.

Proteinurie

S-a observat proteinurie în cazul utilizării cabozantinibului. În timpul tratamentului cu cabozantinib trebuie monitorizată valoarea proteinelor din urină. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă la pacienții la care apare sindrom nefrotic.

Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă

La utilizarea cabozantinibului s-a observat apariția sindromului de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR), cunoscut și ca sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). Acest sindrom trebuie avut în vedere la orice pacient care prezintă simptome multiple, inclusiv convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie sau funcție mentală modificată. La pacienții cu SLPR tratamentul cu cabozantinib trebuie oprit.

Prelungirea intervalului QT

Cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT, la pacienții care utilizează antiaritmice, sau la pacienții cu boli cardiace, bradicardie, sau tulburări electrolitice preexistente relevante. Atunci când se utilizează cabozantinib, în timpul tratamentului trebuie avute în vedere monitorizarea periodică a EKG și a valorilor serice ale electroliților (calciu, potasiu și magneziu).

Anomalii ale testelor biochimice de laborator

Cabozantinib a fost asociat cu o incidență crescută a anomaliilor electrolitice (incluzând hipo- și hiperkaliemia, hipomagneziemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomandă monitorizarea parametrilor biochimici în timpul tratamentului cu cabozantinib și instituirea terapiei de substituție adecvate, în conformitate cu practica clinică standard, dacă este necesar. Cazurile de encefalopatie hepatică la pacienții cu CHC pot fi atribuite dezvoltării tulburărilor electrolitice. Întreruperea sau reducerea dozei sau întreruperea permanentă a cabozantinib trebuie luată în considerare în cazul anomaliilor semnificative persistente sau recurente (vezi Tabelul 1).

Inductori și inhibitori ai CYP3A4

Cabozantinibul este un substrat al CYP3A4. Administrarea concomitentă de cabozantinib și un inhibitor puternic al CYP3A4, ketoconazol, a determinat valori plasmatică crescute ale expunerii la cabozantinib. Este necesară precauție la administrarea cabozantinibului cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4. Administrarea concomitentă de cabozantinib cu inductorul puternic al CYP3A4 rifampicină a determinat o scădere a expunerii plasmatică la cabozantinib. Prin urmare, administrarea pe termen lung de cabozantinib concomitent cu medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Substraturi ale glicoproteinei-P

În cadrul unui sistem de testare bidirecțională, cu utilizare de celule MDCK-MDR1, cabozantinibul s-a dovedit un inhibitor ($II_{50} = 7,0 \mu M$), dar nu și un substrat al activităților de transport ale glicoproteinei-P (gp-P). Prin urmare, cabozantinibul poate avea potențialul de a determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale substraturilor gp-P administrate concomitent. Subiecții trebuie avertizați cu privire la administrarea concomitentă a unui substrat al gp-P (de exemplu fexofenadină, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilat, digoxină, colchicină, maraviroc, posaconazol, ranolazină, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) în timpul tratamentului cu cabozantinib (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai MRP2

Administrarea de inhibitori ai MRP2 poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de cabozantinib. Prin urmare, utilizarea concomitentă a inhibitorilor MRP2 (de exemplu ciclosporină, efavirenz, emtricitabină) trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.5).

Atenționări legate de excipient

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau cu malabsorbție a glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra cabozantinib

Inductori și inhibitori ai CYP3A4

Administrarea inhibitorului puternic al CYP3A4 ketoconazol (400 mg pe zi, timp de 27 zile) la voluntari sănătoși a determinat scăderea clearance-ului cabozantinibului (cu 29%) și creșterea cu 38% a valorii expunerii plasmatice la cabozantinib (ASC), după administrarea unei doze unice. Prin urmare, administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ritonavir, itraconazol, eritromicină, claritromicină, suc de grepfrut) și cabozantinib trebuie efectuată cu precauție.

Administrarea inductorului puternic al CYP3A4 rifampicină (600 mg pe zi, timp de 31 zile) la voluntari sănătoși a determinat creșterea clearance-ului cabozantinibului (de 4,3 ori) și scăderea cu 77% a valorii expunerii plasmatice la cabozantinib (ASC), după administrarea unei doze unice. Prin urmare, administrarea concomitentă pe termen lung de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau remedii din plante care conțin sunătoare [*Hypericum perforatum*]) și cabozantinib trebuie evitată.

Medicamente care determină modificarea pH-ului gastric

Administrarea concomitentă a inhibitorului pompei de protoni (IPP) esomeprazol (40 mg pe zi timp de 6 zile) cu o doză unică de 100 mg de cabozantinib la voluntari sănătoși nu a avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii plasmatice (ASC) la cabozantinib. Nu este indicată ajustarea dozei în cazul administrării concomitente de medicamente care determină modificarea pH-ului gastric (adică IPP, antagoniști ai receptorilor H2 și antiacide) și cabozantinib.

Inhibitori ai MRP2

Datele *in vitro* demonstrează că medicamentul cabozantinib este un substrat al MRP2. Prin urmare, administrarea de inhibitori ai MRP2 poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de cabozantinib.

Agenții chelatori ai sărurilor biliare

Agenții chelatori ai sărurilor biliare, cum sunt colestiramina și colestigelul, pot interacționa cu cabozantinibul și pot afecta absorbția (sau reabsorbția), determinând o expunere potențial scăzută (vezi pct. 5.2). Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor interacțiuni potențiale.

Efectul cabozantinibului asupra altor medicamente

Efectul cabozantinibului asupra farmacocineticii steroizilor contraceptivi nu a fost investigat. Deoarece nu se poate garanta că efectul contraceptiv nu va fi modificat, se recomandă utilizarea unei metode contraceptive suplimentare, cum este o metodă de tip barieră.

Datorită nivelului ridicat de legare cu proteinele plasmatică a cabozantinib (pct. 5.2), este posibilă apariția unei interacțiuni cu warfarina prin înlocuirea proteinelor plasmatică. În cazul acestei combinații trebuie monitorizate nivelurile INR.

Substraturi ale glicoproteinei-P

În cadrul unui sistem de testare bidirecțională, cu utilizare de celule MDCK-MDR1, cabozantinibul s-a dovedit un inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), dar nu și un substrat al activităților de transport ale gp-P. Prin urmare, cabozantinibul poate avea potențialul de a determina creșteri ale concentrațiilor plasmatică ale substraturilor gp-P administrate concomitent. Subiecții trebuie avertizați cu privire la administrarea concomitentă a unui substrat al gp-P (de exemplu fexofenadină, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilat, digoxină, colchicină, maraviroc, posaconazol, ranolazină, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) în timpul tratamentului cu cabozantinib.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție la bărbați și femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu cabozantinib. De asemenea, partenerii pacienților de sex masculin tratați cu cabozantinib trebuie să evite să rămână gravide. Pacienții de sex masculin și feminin, precum și partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei. Deoarece contraceptivele orale pot să nu fie considerate „metode contraceptive eficiente”, acestea trebuie utilizate împreună cu o altă metodă, cum este o metodă de tip barieră (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat cabozantinib. Studiile la animale au evidențiat efecte embrio-fetale și teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cabozantinibul și/ sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza efectelor dăunătoare potențiale asupra sugarului, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu cabozantinib și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om. Pe baza constatărilor non-clinice referitoare la siguranță, este posibil ca fertilitatea bărbaților și femeilor să fie compromisă de tratamentul cu cabozantinib (vezi pct. 5.3). Atât bărbaților cât și femeilor trebuie să li se recomande să solicite asistență de specialitate și să ia în considerare măsuri de conservare a fertilității înaintea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cabozantinibul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacții adverse cum sunt oboseala și slăbiciunea au fost asociate cu utilizarea cabozantinibului. Prin urmare, trebuie recomandate măsuri de precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse grave la populația cu CCR (incidență > 1%) sunt diareea, hipertensiunea arterială, deshidratarea, hiponatremia, greața, scăderea apetitului alimentar, embolismul, oboseala, hipomagneziemia, sindromul eritrodiseziei palmo-plantare (SEPP).

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (la cel puțin de 25% dintre pacienți) la populația CCR au fost diaree, hipertensiune arterială, oboseală, creșterea AST, creșterea ALT, greață, scăderea poftelor de mâncare, SEPP, disgeuzie, scăderea numărului de trombocite, stomatită, anemie, vărsături, scăderea greutății corporale, dispepsie și constipație. Hipertensiunea arterială a fost observată mai frecvent în populația cu CCR care nu a fost tratată anterior (67%), comparativ cu pacienții cu CCR care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endotelului vascular (FCEV) (37%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave la pacienții cu CHC (incidență ≥ 1%) sunt encefalopatia hepatică, sindromul eritrodiseziei palmo-plantară, astenie și diaree.

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (cu cel puțin 25% din pacienți) la populația CHC au inclus diaree, sindrom eritrodiseziec palmo-plantară, oboseală, scăderea apetitului alimentar, hipertensiune arterială și greață.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 2, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență. Frecvențele se bazează pe toate gradele și sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse la medicament (RAM) raportate în studiile la pacienții tratați cu cabozantinib

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		abces		
Tulburări hematologice și limfatice	anemie	trombocitopenie, neutropenie,	limfopenie,	
Tulburări endocrine	hipotiroidism			
Tulburări metabolice și de nutriție	scădere a apetitului alimentar, hipomagneziemie, hipokaliemie,	deshidratare, hipoalbuminemie, hipofosfatemie, hiponatremie, hipocalcemie, hiperkaliemie, hiperbilirubinemie, hiperglicemie, hipoglicemie,		
Tulburări ale sistemului nervos	disgeuzie, cefalee, amețeală	neuropatie senzorială periferică	convulsie	accident vascular cerebral
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus		

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări cardiace				infarct miocardic
Tulburări vasculare	hipertensiune arterială, hemoragie	tromboză venoasă tromboză arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	disfonie, dispnee, tuse	embolie pulmonară		
Tulburări gastro-intestinale	diaree, greață, vărsături, stomatită, constipație, durere abdominală, dispepsie, durere la nivelul abdomenului superior	perforație gastrointestinală, fistulă, boală de reflux gastro-esofagian, hemoroizi, durere orală, xerostomie	pancreatită, glosodinie	
Tulburări hepatobiliare		Encefalopatie hepatică	hepatită colestatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupție cutanată tranzitorie,	prurit, alopecie, xerodermie, dermatită acneiformă, schimbarea culorii părului		
Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	durere la nivelul extremităților	spasme musculare, artralgie	osteonecroză de maxilar	
Tulburări renale și ale căilor urinare		proteinurie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală, inflamație a mucoaselor, astenie, edem periferic			

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice	Scădere a greutatei corporale, valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale ALT, AST	valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale FAL, valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale GGT, valori crescute ale creatininemiei, valori crescute ale amilazemiei, valori crescute ale colesterolemiei, valori scăzute ale leucocitelor,	valori crescute trigliceridemie	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			complicații ale plăgilor chirurgicale	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele pentru următoarele reacții provin de la pacienți cărora li s-a administrat Cabometyx 60 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în studiile pivot CCR după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV și de la pacienți cu CCR netratați anterior și la pacienți cu CHC după terapie anterioară sistemică (vezi pct. 5.1).

Perforație gastro-intestinală (GI)

În studiul CCR după ce s-a urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR), perforațiile GI au fost raportate la 0,9% (3/331) dintre pacienții din studiul CCR tratați cu cabozantinib. Evenimentele au fost de gradul 2 sau 3. Timpul median până la debut a fost de 10,0 săptămâni.

În studiul CCR (CABOSUN) la pacienții netratați anterior, perforațiile GI au fost raportate la 2,6% (2/78) dintre pacienții tratați cu cabozantinib. Evenimentele au fost de gradul 4 și 5.

În studiul CHC (CELESTIAL), perforațiile GI au fost raportate la 0,9% dintre pacienții tratați cu cabozantinib (4/467). Toate evenimentele au fost de grad 3 sau 4. Timpul mediu până la debut a fost de 5,9 săptămâni.

În programul clinic cu cabozantinib s-au produs perforații letale.

Encefalopatie hepatică

În studiul CHC (CELESTIAL), encefalopatia hepatică (encefalopatia hepatică, encefalopatia, encefalopatia hiperamonemică) a fost raportată la 5,6% dintre pacienții tratați cu cabozantinib (26/467); evenimentele cu gradul 3-4 în 2,8% și un eveniment de gradul 5 (0,2%). Timpul mediu până la debut a fost de 5,9 săptămâni. Nu au fost raportate cazuri de encefalopatie hepatică în studiile CCR (METEOR și CABOSUN)

Diaree

În studiul la CCR urmând terapia anterioară cu FCEV (METEOR), a fost raportată diareea la 74% dintre pacienții cu CCR tratați cu cabozantinib (245/331); evenimente de grad 3-4 la 11%. Timpul mediu până la debut a fost de 4,9 săptămâni.

În studiul CCR (CABOSUN) cu pacienți netratați anterior, a fost raportată diaree la 73% dintre pacienții tratați cu cabozantinib (57/78), iar evenimentele de grad 3-4 la 10%.

În studiul CHC (CELESTIAL), diareea a fost raportată la 54% dintre pacienții tratați cu cabozantinib (251/467); evenimente de gradul 3-4 la 9,9%. Timpul mediu până la debutul tuturor evenimentelor a fost de 4,1 săptămâni. Diareea a determinat modificări ale dozei, întreruperi și discontinuări la 84/467 (18%), 69/467 (15%) și 5/467 (1%), respectiv, din subiecți.

Fistule

În studiul CCR după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR), fistulele au fost raportate la 1,2% (4/331) dintre pacienții tratați cu cabozantinib, acest procent incluzând fistule anale la 0,6% (2/331) dintre pacienții tratați cu cabozantinib. Un eveniment a fost de gradul 3; celelalte au fost de gradul 2. Timpul median până la debut a fost de 30,3 săptămâni.

În studiul CCR (CABOSUN) la pacienții netratați anterior nu au fost raportate cazuri de fistule.

În studiul HCC (CELESTIAL), fistulele au fost raportate la 1,5% (7/467) dintre pacienții cu HCC. Timpul mediu până la debut a fost de 14 săptămâni.

Fistulele letale au apărut în programul clinic cu cabozantinib.

Hemoragie

În studiul CCR după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR), incidența evenimentelor hemoragice severe (gradul ≥ 3) a fost de 2,1% (7/331) la pacienții din studiul CCR tratați cu cabozantinib. Timpul median până la debut a fost de 20,9 săptămâni.

În studiul CCR (CABOSUN) la pacienții netratați anterior, incidența evenimentelor hemoragice severe (grad ≥ 3) a fost de 5,1% (4/78) la pacienții cu CCR tratați cu cabozantinib.

În studiul CHC (CELESTIAL), incidența evenimentelor hemoragice severe (grad ≥ 3) a fost de 7,3% la pacienții tratați cu cabozantinib (34/467). Timpul mediu până la debut a fost de 9,1 săptămâni.

În programul clinic cu cabozantinib s-au produs hemoragii letale.

Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)

În studiile METEOR sau CABOSUN sau CELESTIAL, nu a fost raportat niciun caz de SLPR, însă SLPR a fost raportat rar în alte studii clinice (la 2/4872 pacienți; 0.04%)..

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu există niciun tratament specific în caz de supradozaj cu cabozantinib, iar simptomele posibile ale supradozajului nu au fost stabilite.

În cazul în care se suspectează supradozajul, trebuie întreruptă administrarea cabozantinibului și trebuie instituit tratament de susținere. Parametrii clinici, metabolici de laborator trebuie monitorizați cel puțin săptămânal sau de câte ori se consideră adecvat din punct de vedere clinic, pentru a fi observate orice tendințe posibile de modificare. Reacțiile adverse asociate supradozajului trebuie tratate simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament antineoplazic, inhibitor de protein-kinază, codul ATC: L01XE26.

Mecanism de acțiune

Cabozantinibul este o moleculă mică, care inhibă receptorii multipli ai tirozin-kinazei (RTK) implicați în creșterea tumorală și angiogeneză, remodelarea osoasă patologică, rezistența la medicament și progresia metastatică a cancerului. Cabozantinibul a fost evaluat din punct de vedere al activității sale inhibitorii față de o multitudine de kinaze și a fost identificat ca inhibitor al receptorilor MET (proteina receptoare a factorului de creștere al hepatocitelor) și al FCEV (factorul de creștere al endoteliului vascular). În plus, cabozantinibul inhibă și alte tirozin-kinaze, inclusiv receptorul GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptorul factorului celulelor stem (KIT), TRKP, tirozin-kinaza-3 similară Fms (FLT3) și TIE-2.

Efecte farmacodinamice

Cabozantinibul a demonstrat o inhibare dependentă de doză a creșterii tumorale, regresiei tumorale și/sau a inhibat metastazele într-o varietate largă de modele tumorale în experiența preclinică.

Electrofiziologie cardiacă

O creștere față de momentul de referință a intervalului QT corectat după metoda Fridericia (QTcF) de 10 – 15 ms în Ziua 29 (dar nu în Ziua 1) în urma inițierii tratamentului cu cabozantinib (la o doză de 140 mg o dată pe zi) a fost observată într-un studiu clinic controlat, efectuat la pacienți cu cancer tiroidian medular. Acest efect nu a fost asociat cu o modificare în morfologia formei undei cardiace sau noi ritmuri. Niciunul dintre subiecții tratați cu cabozantinib în acest studiu și niciunul dintre subiecții tratați cu cabozantinib în studiile CCR sau CHC (la o doză de 60 mg) nu a prezentat un QTcF confirmat > 500 ms.

Eficacitate și siguranță clinică

Date clinice în carcinomul celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV

Siguranța și eficacitatea CABOMETYX în tratamentul carcinomului celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV au fost evaluate într-un studiu de faza 3 randomizat, deschis, multicentric (METEOR). Pacienții (N = 658) cu CCR avansat, cu o componentă celulară netă, tratați anterior cu cel puțin 1 inhibitor tirozin-kinazic al receptorului VEGF (VEGFR TKI) au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra CABOMETYX (N = 330) sau everolimus (N = 328). Au fost acceptați pacienții cu alte tratamente anterioare, inclusiv citokine și anticorpi care au țintit VEGF, receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) sau liganzii acestuia. Au fost acceptați pacienți cu metastaze cerebrale tratate. Supraviețuirea fără progresie (SFP) a fost evaluată de un comitet independent de evaluare radiologică în regim orb, iar analiza primară a fost efectuată în rândul primilor 375 de subiecți randomizați. Criteriile finale secundare de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea globală (SG). Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 8 săptămâni în primele 12 luni, iar apoi la interval de 12 săptămâni.

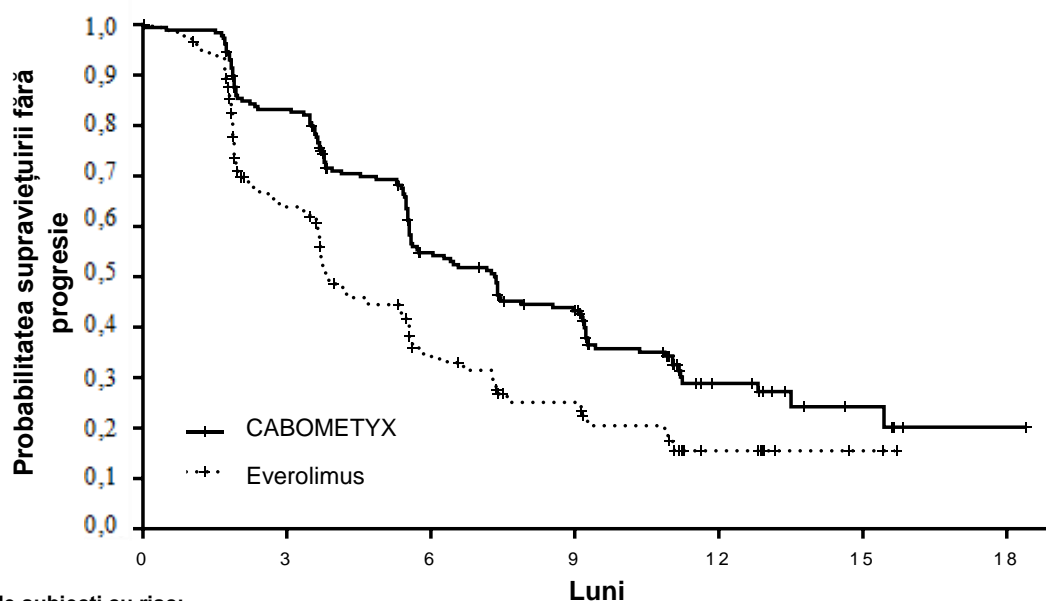
Caracteristicile demografice și de boală la momentul de referință au fost similare între grupurile de tratament cu CABOMETYX și everolimus. Majoritatea pacienților au fost bărbați (75%), cu o medie de vârstă de 62 ani. Șaptezeci și unu la sută (71%) au utilizat anterior doar un VEGFR TKI; 41% dintre pacienți au fost tratați cu sunitinib, ca singur VEGFR TKI administrat anterior. Potrivit criteriilor Centrului oncologic Memorial Sloan Kettering (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), pentru categoria de prognostic de risc, 46% dintre pacienți au fost în grupul favorabil (0 factori de risc), 42% au fost în grupul intermediar (1 factor de risc) și 13% au fost în grupul nefavorabil (2 sau 3 factori de risc). Cincizeci și patru la sută (54%) dintre pacienți au avut 3 sau mai multe organe cu boală metastatică, inclusiv plămâni (63%), ganglioni limfatici (62%), ficat (29%) și os (22%). Durata mediană a tratamentului a fost de 7,6 luni (interval 0,3 – 20,5) pentru pacienții tratați cu CABOMETYX și de 4,4 luni (interval 0,21 – 18,9) pentru pacienții tratați cu everolimus.

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic în SFP pentru CABOMETYX, comparativ cu everolimus (Figura 1 și Tabelul 3). Odată cu analiza SFP a fost efectuată și o analiză intermediară planificată privind SG, aceasta neatingând limita intermediară pentru semnificație statistică (202 evenimente, IR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). În cadrul unei analize intermediare ulterioare neplanificate privind SG a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic pentru pacienții randomizați în grupul de tratament cu CABOMETYX, comparativ cu cei din grupul tratat cu everolimus (320 evenimente, mediană de 21,4 luni, față de 16,5 luni; IR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; Figura 2). Au fost observate rezultate comparabile pentru SG în cadrul unei analize de urmărire (descriptivă) a 430 de evenimente.

Analizele exploratorii ale SFP și SG în populația ITT au produs, de asemenea, rezultate concordante favorabile CABOMETYX, comparativ cu everolimus în diferite subgrupuri în funcție de vârstă (< 65 ani față de ≥ 65 ani), sex, grupul de risc MSKCC (favorabil, intermediar, nefavorabil), statusul ECOG (0 față de 1), timpul de la diagnosticare până la randomizare (< 1 an față de ≥ 1an), statusul MET al tumorii (crescut comparativ cu scăzut comparativ cu necunoscut), metastaze la nivelul osului (absență față de prezență), metastaze viscerale (absență față de prezență), metastaze viscerale și osoase (absență față de prezență), numărul VEGFR-TKI utilizate anterior (1 față de ≥ 2), durata primului tratament cu VEGFR-TKI (≤ 6 luni față de > 6 luni).

Constatările privind rata de răspuns obiectiv sunt rezumate în Tabelul 4.

Figura 1: Curba Kaplan Meier pentru timpul de supraviețuire fără progresia bolii, conform comitetului independent de evaluare radiologică la subiecții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (primii 375 pacienți randomizați) (METEOR)



Număr de subiecți cu risc:

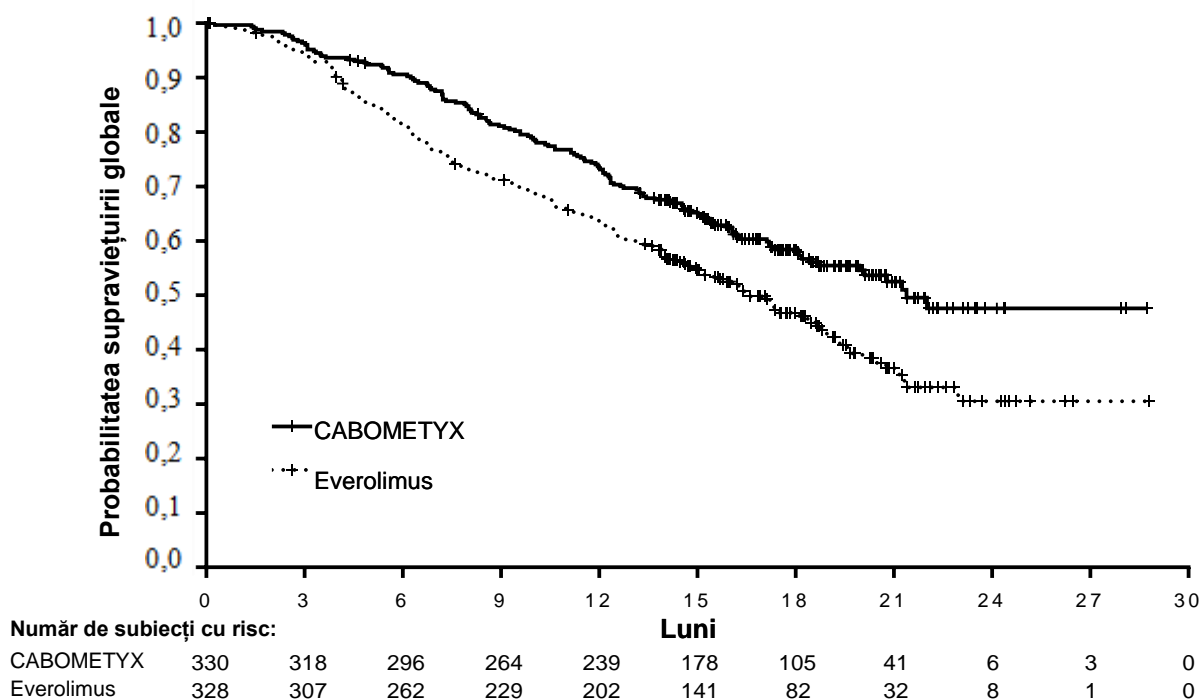
	0	3	6	9	12	15	18
CABOMETYX	187	152	92	68	20	6	2
Everolimus	188	99	46	29	10	2	0

Tabelul 3: Rezumatul constatrilor privind SFP conform comitetului independent de evaluare radiologică la pacienții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR)

Criteriul principal de evaluare	Populația analizei primare SFP		Populația în intenție de tratament	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediana SFP (ÎÎ 95%), luni	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
IR (ÎÎ 95%), valoarea p ¹	0,58 (0,45, 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p < 0,0001	

¹ test stratificat log-rank

Figura 2: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale la pacienții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR)



Tabelul 4: Rezumatul constatărilor privind RRO conform evaluării comitetului radiologic independent (CRI) și a investigatorului la pacienții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV

Criteriul principal de evaluare	RRO la populația în intenție de tratament pentru analiza primară (CRI)		RRO la populația în intenție de tratament conform evaluării investigatorului	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
RRO (numai răspunsuri parțiale) (ÎI 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
valoarea p ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Răspuns parțial	17%	3%	24%	4%
Valoarea mediană a timpului până la primul răspuns, luni (ÎI 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)
Boală stabilă drept cel mai bun răspuns	65%	62%	63%	63%
Boală progresivă drept cel mai bun răspuns	12%	27%	9%	27%

¹ testul chi-pătrat

Date clinice cu privire la pacienții cu carcinom celular renal netratați anterior

Siguranța și eficacitatea CABOMETYX în tratamentul carcinomului celular renal la pacienții netratați anterior au fost evaluate într-un studiu randomizat, deschis, multicentric (CABOSUN). Au fost randomizați (1:1) pacienții (N=157) netratați anterior cu CCR în stadiu avansat local sau metastatic cu o componentă celulară

clară, urmând să li se administreze CABOMETYX (N=79) sau sunitinib (N=78). Pacienții aveau boală cu risc intermediar sau scăzut, conform definiției în categoriile de grupuri de risc a Consorțiului Internațional al Bazei de Date pentru CCR Metastatic (IMDC). Pacienții au fost clasificați după grupul de risc IMDC și prezența metastazelor osoase (da/nu). Aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat o nefrectomie înainte de debutul tratamentului.

Pentru boala cu risc intermediar, au fost îndepliniți unul sau doi dintre următorii factori de risc, în timp ce pentru boala cu risc scăzut au fost îndepliniți trei sau mai mulți factori: timpul de la diagnosticarea CCR până la tratamentul sistemic <1 an, Hgb <LIN, calcemie corectată > LSVN, KPS<80%, numărul neutrofilelor> LSVN și numărul trombocitelor> LSVN.

Obiectivul primar a fost SFP. Obiectivele secundare de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea globală (SG). Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni.

Caracteristicile de bază demografice și ale bolii au fost similare între brațele CABOMETYX și sunitinib. Majoritatea pacienților au fost bărbați (78%) cu o vârstă mediană de 62 de ani. Distribuția pacienților după grupurile de risc IMDC a fost de 81% intermediar (1-2 factori de risc) și 19% redus (≥ 3 factori de risc). Majoritatea pacienților (87%) au avut statut de performanță ECOG de 0 sau 1; 13% aveau un statut de performanță ECOG de 2. Treizeci și șase la sută (36%) dintre pacienți aveau metastaze osoase.

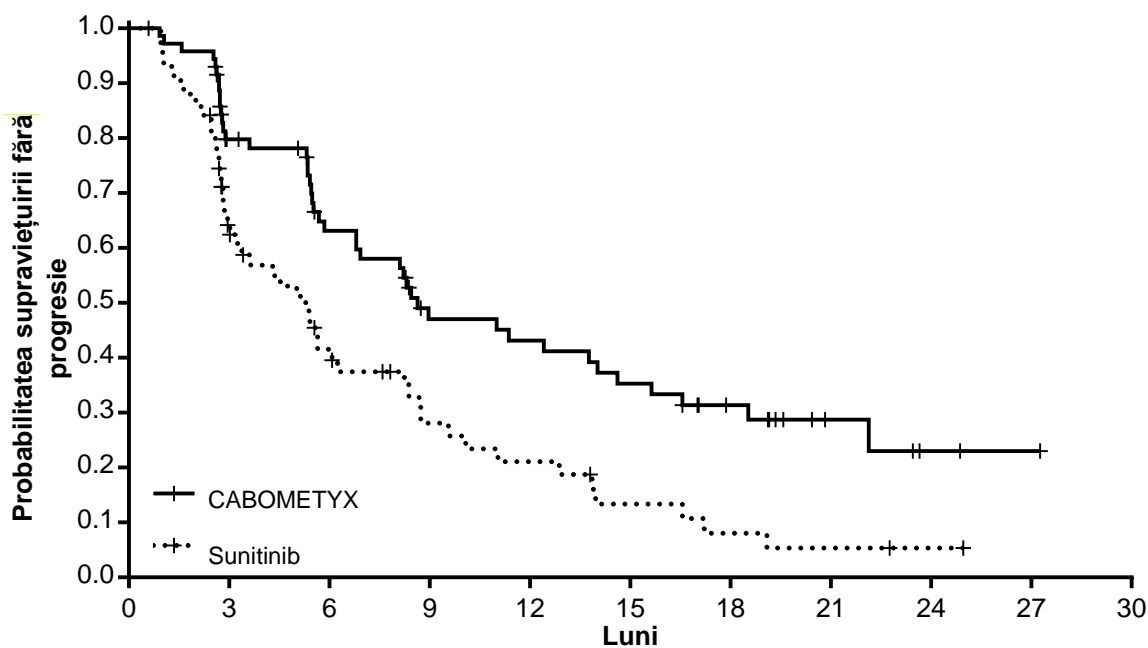
O creștere semnificativă statistic a SFP, evaluată retrospectiv de către un Comitet independent de radiologie (IRC), a fost demonstrată pentru CABOMETYX comparativ cu sunitinib (Figura 3 și Tabelul 5). A existat o consistență între rezultatele analizei investigatorului și analiza IRS au SFP.

Pacienții cu statut pozitiv și negativ al TEP au prezentat un efect favorabil al CABOMETYX comparativ cu sunitinib, cu o activitate mai mare la pacienții cu statut pozitiv al TEP în comparație cu pacienții cu statut negativ al TEP (RR = 0,32 (0,16, 0,63) vs 0,67 (0,37, 1,23)).

Tratamentul cu CABOMETYX a fost asociat cu o tendință de supraviețuire mai lungă în comparație cu sunitinib (Tabelul 5). Studiul nu a fost alimentat pentru analiza OS și datele sunt imature.

Rezultatele cu privire la rata de răspuns obiectiv (RRO) sunt prezentate în tabelul 5.

Figura 3: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresie după IRC la subiecții fără tratament anterior



Număr de subiecți cu

risc: 79 51 37 24 22 18 12 5 2 1 0

CABOMETYX 78 36 21 12 9 5 3 2 1 0 0

Sunitinib

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea la subiecții cu CCR netratați anterior (populație ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Supraviețuire fără progresie (SFP) în funcție de IRC^a		
SFP mediană în luni (95% ÎÎ)	8.6 (6.2, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
Raport de risc (95% ÎÎ); stratificat ^{b,c}	0.48 (0.32, 0.73)	
Valoare p logaritmică pe două fețe: stratificată ^b	p=0.0005	
Supraviețuire fără progresie (SFP) în funcție de Investigatori		
SFP mediană în luni (95% ÎÎ)	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
Raport de risc (95% ÎÎ); stratificat ^{b,c}	0.56 (0.37, 0.83)	
Valoare p logaritmică pe două fețe: stratificată ^b	p=0.0042	

Supraviețuire globală		
SG mediană în luni (95% ÎI)	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
Raport de risc (95% ÎI); stratificat ^{b,c}	0.74 (0.47, 1.14)	
Rata obiectivă de răspuns n (%) în funcție de IRC		
Răspunsuri complete	0	0
Răspunsuri parțiale	16 (20)	7 (9)
RRO (doar răspunsuri parțiale)	16 (20)	7 (9)
Boală stabilă	43 (54)	30 (38)
Boală progresivă	14 (18)	23 (29)
Rata obiectivă de răspuns n (%) în funcție de Investigatori		
Răspunsuri complete	1 (1)	0
Răspunsuri parțiale	25 (32)	9 (12)
RRO (doar răspunsuri parțiale)	26 (33)	9 (12)
Boală stabilă	34 (43)	29 (37)
Boală progresivă	14 (18)	19 (24)

^a în conformitate cu cenzura UE

^b Factorii de stratificare pe IxRS cuprind categorii de risc IMDC (risc intermediar, risc scăzut și metastaze osoase (da, nu)

^c Estimată folosind modelul de risc proporțional Cox ajustat pentru factorii de stratificare pe IxRS. Rata de risc <1 indică supraviețuirea fără progresie în favoarea cabozantinibului

Date clinice privind carcinomul hepatocelular

Siguranța și eficacitatea CABOMETYX au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază 3 (CELESTIAL). Pacienții (N = 707) cu CHC care nu au fost supuși tratamentului curativ și care au primit anterior sorafenib pentru boală avansată au fost randomizați (2: 1) pentru a primi CABOMETYX (N = 470) sau placebo (N = 237). Pacienții ar fi putut primi o altă terapie sistemică anterioară pentru boala avansată în plus față de sorafenib. Randomizarea a fost stratificată prin etiologia bolii (HBV [cu sau fără VHC], VHC [fără HBV] sau altele), regiunea geografică (Asia, alte regiuni) și prezența extinderii extrahepatice a bolii și/sau a invaziilor macrovasculare (Da, Nu).

Criteriul de evaluare principal al eficacității a fost supraviețuirea globală (SG). Criteriile de evaluare secundare ale eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și rata de răspuns obiectiv (RRO), așa cum a evaluat investigatorul folosind Criteriile de evaluare a răspunsului la tumori solide (RECIST) 1.1. Evaluările tumorii au fost efectuate la fiecare 8 săptămâni. Subiecții au continuat tratamentul în studiu orb după progresia bolii confirmate radiologic în timp ce au beneficiat de beneficii clinice sau până la necesitatea unei terapii locale anticancerogene sistemice sau hepatice direcționate. Trecerea de la placebo la cabozantinib nu a fost permisă în timpul fazei de tratament orb.

Caracteristicile demografice și bolile inițiale au fost similare între brațele CABOMETYX și placebo și sunt prezentate mai jos pentru toți cei 707 de pacienți randomizați:

Barbati: 82%

Vârsta medie: 64 de ani.

Caucasian: 56%, Asiatic: 34%

Starea de performanță ECOG (PS) 0: 53% sau ECOG PS 1: 47%.

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

Etiologia pentru CHC a inclus 38% virusul hepatitei B (HBV), 21% virusul hepatitei C (HCV), altul 40% (nici HBV, nici HCV).

Prezența invaziei macroscopice vasculare și/sau răspândirea tumorilor extrahepatice: 78%.

Nivelurile alfa-fetoproteinei (AFP) ≥400 μg / L: 41%.

Proceduri de embolizare transarterială sau chemoinfuzie loco-regionale: 44%

Radioterapia înainte de tratamentul cu cabozantinib: 37%

Durata mediană a tratamentului cu sorafenib: 5,32 luni

La șaptezeci și doi la sută (72%) dintre pacienți s-a administrat unul și la 28% s-au administrat anterior două scheme de tratament sistemic pentru boala avansată.

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru CABOMETYX comparativ cu placebo (Tabelul 6 și Figura 4).

Rezultatele SFP și RRO sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultatele eficacității în CHC (populație ITT, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Supraviețuirea Globală		
SG mediană în luni (95% ÎÎ)	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
Raport de risc (95% ÎÎ); stratificat ^{1,2}	0.76 (0.63, 0.92)	
Valoare p ¹	p=0.0049	
Supraviețuire fără progresie (SFP)³		
SFP medie în luni (95% ÎÎ)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
HR (95% ÎÎ) ¹	0.44 (0.36, 0.52)	
Valoare p ¹	p<0.0001	
Reluarea estimărilor Kaplan-Meier a procentului de subiecți fără evenimente la 3 luni		
% (95% ÎÎ)	67.0% (62.2%, 71.3%)	33.3% (27.1%, 39.7%)
Rata obiectivă de răspuns n (%)³		
Răspunsuri complete (RC)	0	0
Răspunsuri parțiale (PR)	18 (4)	1 (0.4)
RRO (RC+RP))	18 (4)	1 (0.4)
Valoare p ^{1,4}	p=0.0086	
Boală stabilă	282 (60)	78 (33)
Boală în progresie	98 (21)	131 (55)

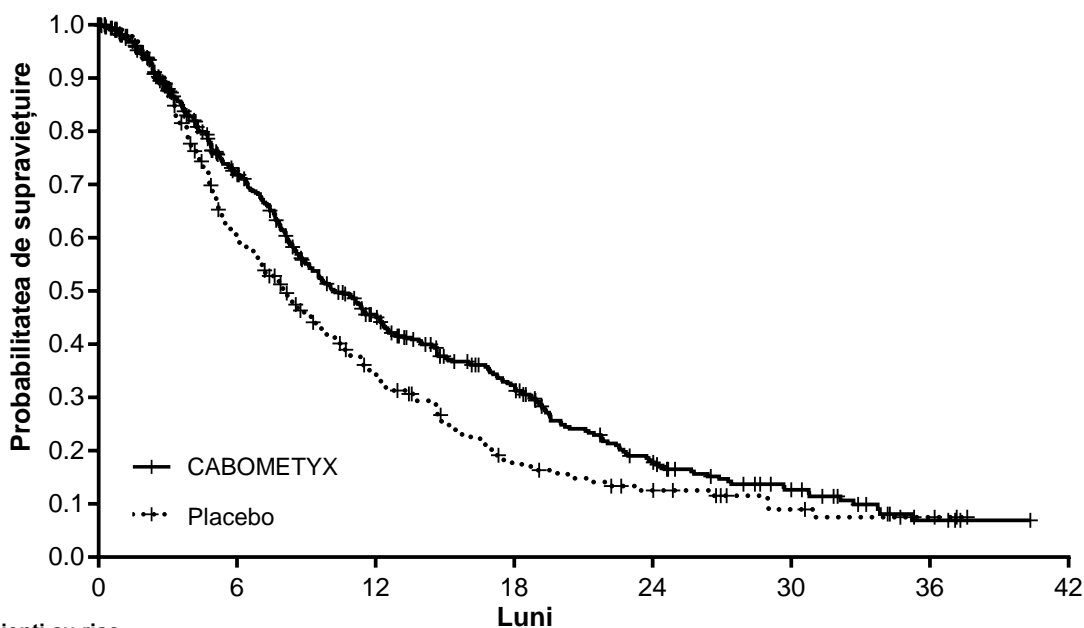
¹ Valoare p logaritmică pe două fețe: stratificată cu etiologie a bolii (VHB [cu sau fără VHC], VHC [fără HBV] sau Altele), regiunea geografică (Asia, Alte regiuni) și prezența extinderii extrahepatice a bolii și/sau invazia macrovasculară (Da, Nu) ca factori de stratificare (pentru datele IVRS)

² estimările folosind modelul de risc proporțional-Cox

³ conform evaluării efectuate de investigator pe RECIST 1.1

⁴ Testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificat

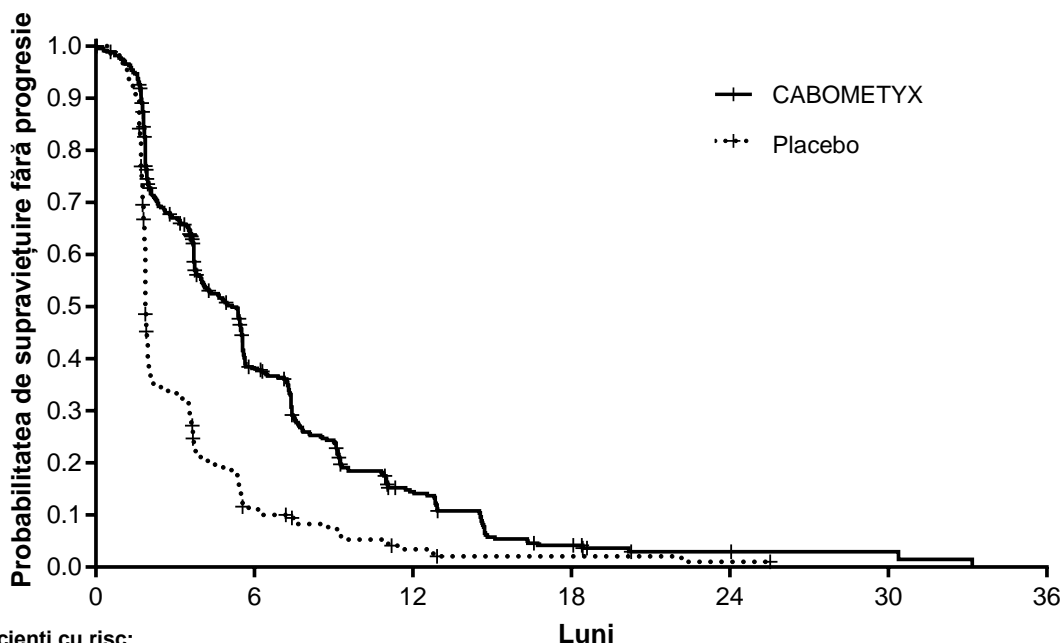
Figura 4: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (CELESTIAL)



Număr de pacienți cu risc:

	0	6	12	18	24	30	36	42
CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

Figure 5: Curba Kaplan Meier pentru supraviețuirea fără progresie (CELESTIAL)



Număr de pacienți cu risc:

	0	6	12	18	24	30	36
CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

Incidența terapiei non-radioterapie sistemice și a terapiei sistemice anticanceroase non-protocol direcționate pe ficat (NPACT) a fost de 26% în brațul cu cabozantinib și 33% în brațul placebo. Subiecții la care se administrează aceste terapii au trebuit să întrerupă tratamentul de studiu. O analiză exploratorie a SG utilizată pentru NPACT a susținut analiza primară: HR, ajustat pentru factorii de stratificare (pe IxRS), a fost 0,66 (IÎ

95%: 0,52, 0,84; valoarea logaritmică stratificată $p = 0,0005$). Estimările Kaplan-Meier pentru durata mediană a SG au fost de 11,1 luni în brațul cabozantinib comparativ cu 6,9 luni în brațul placebo, o diferență estimată la mediane de 4,2 luni.

Calitatea vieții specifice non-boală (CV) a fost evaluată utilizând EuroQoL EQ-5D-5L. Un efect negativ al Cabometyx comparativ cu placebo asupra scorului indexului utilității EQ-5D a fost observat în primele săptămâni de tratament. După această perioadă sunt disponibile numai date limitate privind calitatea vieții.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu CABOMETYX la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului hepatocelular și renal și carcinomului bazinetului (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcomul celulelor clare, nefromul mezoblastic, carcinomul medular renal și tumora rabdoidă a rinichiului) (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ca urmare a administrării de cabozantinib pe cale orală, concentrațiile plasmatice maxime de cabozantinib sunt atinse la 3 până la 4 ore după administrarea dozei. Profilurile concentrație plasmatică – timp arată o a doua valoare maximă a absorbției, la aproximativ 24 ore după administrare, ceea ce sugerează o posibilă recirculare a cabozantinibului în sistemul entero-hepatic.

Administrarea repetată zilnică de doze de cabozantinib de 140 mg, timp de 19 zile a determinat o acumulare medie a cabozantinibului (pe baza ASC) de aproximativ 4-5 ori mai mare comparativ cu administrarea unei doze unice; starea de echilibru se atinge aproximativ în Ziua 15.

La voluntarii sănătoși la care s-a administrat pe cale orală o doză unică de cabozantinib de 140 mg, ingerarea unei mese cu conținut crescut de grăsimi a crescut moderat valorile C_{max} și ASC (41% și respectiv 57%), față de condițiile de repaus alimentar. Nu există date cu privire la efectul exact al alimentelor consumate după o oră de la administrarea cabozantinibului.

Nu a putut fi demonstrată bioechivalența între capsula de cabozantinib și forma farmaceutică de comprimat, în urma administrării unei doze unice de 140 mg la subiecți sănătoși. A fost observată o creștere de 19% a valorilor C_{max} ale cabozantinibului în cazul administrării formei farmaceutice de comprimat (CABOMETYX), comparativ cu administrarea sub formă de capsulă (COMETRIQ). A fost observată o diferență mai mică de 10% a valorilor ASC ale cabozantinibului în cazul administrării formei farmaceutice de comprimat (CABOMETYX), comparativ cu administrarea sub formă de capsulă (COMETRIQ).

Distribuție

In vitro, în plasma umană, cabozantinibul se leagă în mare măsură de proteine plasmatice ($\geq 99,7\%$). Pe baza modelului farmacocinetic populațional (FC), volumul de distribuție a compartimentului central (V_c/F) a fost estimat la 212 L. Legarea de proteinele plasmatice nu a fost influențată la pacienții cu disfuncție renală sau hepatică ușoară sau moderată.

Metabolizare

Cabozantinibul a fost metabolizat *in vivo*. În plasmă au fost prezenți patru metaboliți, la expuneri (ASC) mai mari de 10% față de cea a medicamentului sub formă nemodificată: XL184-N-oxid, compusul de scindare XL184 amidă, XL184 mono-hidroxi-sulfat și sulfatul compus de scindare 6-desmetil amidă. Cei doi metaboliți neconjugați (XL184-N-oxid și compusul de scindare XL 184 amidă), care dețin <1% din potența de inhibare specifică a kinazei a cabozantinibului sub formă nemodificată, reprezintă fiecare <10% din expunerea plasmatică totală asociată medicamentului.

Cabozantinibul este un substrat pentru metabolizarea CYP3A4 *in vitro*, având în vedere că un anticorp de neutralizare pentru CYP3A4 a inhibat formarea metabolitului XL184 N-oxid cu > 80% la incubarea enzimelor microzomale hepatice umane (HLM) catalizată cu NADPH; în schimb anticorpii de neutralizare

pentru CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1 nu au avut niciun efect asupra formării de metaboliți ai cabozantinibului. Un anticorp de neutralizare pentru CYP2C9 a evidențiat un efect minim asupra formării metaboliților cabozantinibului (adică o scădere de < 20%).

Eliminare

În cursul unei analize FC populaționale pentru cabozantinib, folosind date obținute de la 1883 pacienți și 140 de voluntari sănătoși, ca urmare a administrării orale a unor doze de la 20 la 140 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cabozantinibului a fost de aproximativ 110 ore. Valoarea medie a clearance-ului (Cl/F) la starea de echilibru a fost estimată la 2,48 l/oră. După o perioadă de colectare de date cu durata de 48 zile, după administrarea unei doze unice de cabozantinib marcat cu C¹⁴ la voluntari sănătoși, a fost recuperat un procent de aproximativ 81% din doza radioactivă totală administrată, 54% în materiile fecale și 27% în urină.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Intr-un studiu la pacienți cu insuficiență renală în care s-a administrat o doză unică de cabozantinib de 60 mg, rapoartele mediei geometrice a celor mai mici pătrate pentru parametrii cabozantinibului din plasmă, C_{max} și ASC_{0-inf} au fost cu 19% și 30% mai mari la subiecții cu insuficiență renală ușoară (Î 90% pentru C_{max} între 91,60% și 155,51%; ASC_{0-inf} între 98,79% și 171,26%) și cu 2% și 6-7% mai mari (Î 90% pentru C_{max} între 78,64% și 133,52%; ASC_{0-inf} între 79,61% și 140,11%), pentru subiecții cu insuficiență renală moderată, față de subiecții cu funcție renală normală. Nu s-au efectuat studii la subiecți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale integrate a cabozantinibului la subiecții sănătoși și la pacienții cu cancer (inclusiv CHC), nu s-a observat o diferență semnificativă clinic în expunerea medie plasmatică a cabozantinibului la subiecții cu funcție hepatică normală (n = 1425) și insuficiență hepatică ușoară. Există date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (n = 15) în conformitate cu criteriile NCI-ODWG (Grupul de lucru pentru Institutul Național pentru Cancer - Disfuncție de organe). Farmacocinetica cabozantinibului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Rasa

O analiză FC populațională nu a identificat diferențe relevante clinic în parametrii farmacocinetici ai cabozantinibului în funcție de rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale, la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de până la 6 luni, efectuate la șobolani și câini, organele la care s-a manifestat toxicitatea au fost tractul GI, măduva osoasă, țesuturile limfoide, rinichii, glandele suprarenale și țesuturile aparatului reproducător. Valorile fără efecte adverse observabile (no observed adverse effect level, NOAEL) pentru aceste constatări s-au situat sub valorile de expunere clinică la om, la doza terapeutică țintă.

Cabozantinibul nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen în cadrul unei baterii standard de teste de genotoxicitate.

Potențialul carcinogen al cabozantinibului a fost evaluat la două specii: șoarecele transgenic rasH2 și șobolanii Sprague-Dawley. În cadrul unui studiu de carcinogenitate la șobolani de 2 ani, constatările neoplazice legate de cabozantinib au constat într-o incidență crescută a feocromocitomului benign, singur sau în combinație cu feocromocitom malign/feocromocitom malign complex al suprarenalei medulare la ambele sexe la expuneri cu mult sub expunerea dorită la om. Relevanța clinică a leziunilor neoplazice observate la șobolani este incertă, însă este probabil ca aceasta să fie scăzută.

Cabozantinibul nu a fost carcinogen în modelul rasH2 la șoarece, la o expunere puțin mai mare decât expunerea terapeutică la om.

Studiile privind fertilitatea efectuate la șobolani au evidențiat fertilitate redusă a femelelor și masculilor. Mai mult, s-a observat hipospermatogeneză la câini, la valori ale expunerii situate sub valorile de expunere clinică la om, la doza terapeutică țintă.

S-au efectuat studii privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani și iepuri. La șobolani, cabozantinibul a determinat pierderi post-implantare, edem fetal, palatoschizis/cheiloschizis, aplazie dermică și anomalii sau dezvoltare incompletă a cozilor. La iepuri, cabozantinibul a determinat modificări ale țesuturilor fetale moi (dimensiuni scăzute ale splinei, lob pulmonar intermediar de dimensiuni scăzute sau absent) și o incidență crescută a malformațiilor fetale totale. Valorile NOAEL pentru constatările referitoare la toxicitatea embrio-fetală și teratogenitate s-au situat sub valorile de expunere clinică la om, la doza terapeutică țintă.

La șobolanii cu vârstă mică (caracteristici comparabile cu cele ale adolescenților și copiilor cu vârstă > 2 ani) la care s-a administrat cabozantinib s-a înregistrat o creștere a valorilor parametrilor NAN, o scădere a hematopoiezei, aparat reproducător puberal/imatur la femele (fără întârziere a deschiderii vaginale), anomalii dentare, conținut și densitate minerale osoase reduse, pigmentare a ficatului și hiperplazie limfoidă a ganglionilor limfatici. Constatările privind uterul/ovarele și scăderea hematopoiezei au părut a fi tranzitorii, însă efectele asupra parametrilor osoși și pigmentarea ficatului au fost persistente. În evaluările efectuate la șobolani cu vârstă mică (caracteristici comparabile cu cele ale copiilor cu vârstă < 2 ani) s-au făcut constatări similare asociate cu tratamentul, dar aceștia au părut să aibă o sensibilitate mai pronunțată la toxicitatea asociată cu cabozantinibul, la valori de doză comparabile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Celuloză microcristalină
Lactoză anhidră
Hidroxiopropil celuloză
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză 2910
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PCTFE cu folie din aluminiu pe partea posterioară, conținând 7 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 4 blistere, cu 28 de comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii și trei plicuri cu gel de siliciu ca și desicant. Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 septembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANCE

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă .

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CABOMETRYX 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDEMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CABOMETYX 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CABOMETYX 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1136/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1136/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1136/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate
CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
cabozantinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CABOMETRYX și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CABOMETRYX
3. Cum să luați CABOMETRYX
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CABOMETRYX
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CABOMETRYX și pentru ce se utilizează

Ce este CABOMETRYX

CABOMETRYX este un medicament oncologic care conține substanța activă cabozantinib.

El este utilizat pentru tratamentul:

- stadiilor avansate ale unui tip de cancer renal, denumit carcinom celular renal
- cancerului de ficat la adulți care au fost tratați anterior cu un medicament anticanceros specific (sorafenib).

Cum acționează CABOMETRYX

CABOMETRYX blochează acțiunea proteinelor denumite receptori ai tirozin-kinazei (RTKs), implicate în creșterea celulelor și dezvoltarea de noi vase de sânge care le aprovizionează. Aceste proteine pot fi prezente în concentrații mari în celulele canceroase, iar prin blocarea acțiunii lor, CABOMETRYX poate încetini viteza de dezvoltare a tumorii și poate ajuta la întreruperea aprovizionării cu sânge, de care are nevoie cancerul.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CABOMETRYX

Nu luați CABOMETRYX

- dacă sunteți alergic la cabozantinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați CABOMETRYX adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți tensiune arterială mare
- aveți diaree
- aveți un istoric recent de sângerare semnificativă
- vi s-a efectuat o intervenție chirurgicală în ultima lună (sau sunt planificate intervenții chirurgicale), inclusiv intervenții chirurgicale dentare
- aveți boală inflamatorie intestinală (de exemplu boală Crohn sau colită ulcerativă, diverticulită sau apendicită)
- aveți un istoric recent de cheag de sânge la nivelul piciorului, accident vascular cerebral sau infarct miocardic
- aveți o boală de ficat sau rinichi.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră.

Este posibil să aveți nevoie de tratament pentru acestea sau medicul dumneavoastră poate decide să vă schimbe doza de CABOMETRYX sau să oprească tratamentul cu totul. A se vedea, de asemenea, pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Copii și adolescenți

CABOMETRYX nu este recomandat copiilor și adolescenților. Nu se cunosc efectele CABOMETRYX la persoanele cu vârsta sub 18 ani.

CABOMETRYX împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar deoarece CABOMETRYX poate modifica modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, unele medicamente pot modifica modul în care acționează CABOMETRYX. Aceasta poate însemna că medicul dumneavoastră trebuie să modifice doza (dozele) pe care o (le) luați. Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele, dar, în special, dacă luați:

- Medicamente care tratează infecțiile fungice, cum sunt itraconazolul, ketoconazolul și posaconazolul
- Medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene (antibiotice) cum sunt eritromicina, claritromicina și rifampicina
- Medicamente pentru alergii, cum sunt fexofenadina și ranolazina
- Medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei sau a convulsiilor, cum sunt fenitoina, carbamazepina și fenobarbitalul
- Medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), utilizate uneori pentru tratarea depresiei sau a afecțiunilor asociate depresiei, cum este anxietatea
- Medicamente utilizate pentru subțierea sângelui, cum este warfarina
- Medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau a altor afecțiuni ale inimii, cum sunt aliskirenul, ambrisentanul, dabigatran etexilat, digoxina, talinololul și tolvaptanul
- Medicamente pentru diabet zaharat, cum sunt saxagliptinul și sitagliptinul
- Medicamente utilizate pentru tratarea gutei, cum este colchicina
- Medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu HIV sau a SIDA, cum sunt efavirenzul, ritonavirul, maravirocul și emtricitabina
- Medicamente utilizate pentru prevenirea respingerii transplantului (ciclosporină) și scheme de tratament pe bază de ciclosporină utilizate în poliartrita reumatoidă și psoriazis

Contraceptive orale

Dacă luați CABOMETRYX în timp ce utilizați contraceptive orale, acestea pot fi inefficiente. Trebuie să folosiți și un contraceptiv de tip barieră (de exemplu prezervativ sau diafragmă) în timp ce luați CABOMETRYX și timp de cel puțin 4 luni după încheierea tratamentului.

CABOMETRYX împreună cu alimente

Nu trebuie să luați CABOMETRYX împreună cu alimente. Trebuie să nu consumați alimente cu cel puțin 2 ore înainte de a lua CABOMETRYX și timp de o oră după ce luați medicamentul. Evitați consumul de produse care conțin grepfrut pe parcursul tratamentului cu aceste medicamente, deoarece acest fruct poate determina creșteri ale concentrațiilor CABOMETRYX din sânge.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu CABOMETRYX. Dacă este posibilă apariția unei sarcini la dumneavoastră sau partenera dumneavoastră, utilizați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive adecvate în perioada în care luați CABOMETRYX (vezi și mai sus CABOMETRYX împreună cu alte medicamente).

Dacă rămâneți gravidă sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă/partenera intenționează să rămână gravidă în timpul tratamentului cu CABOMETRYX, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Discutați cu medicul dumneavoastră ÎNAINTE de a lua CABOMETRYX dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră luați în considerare sau intenționați să aveți un copil după încheierea tratamentului. Există posibilitatea ca fertilitatea dumneavoastră să fie afectată de tratamentul cu CABOMETRYX.

Femeile care iau CABOMETRYX nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului, precum și timp de cel puțin 4 luni după încheierea tratamentului, deoarece cabozantinibul și/sau metabolizii acestuia pot fi excretați în laptele matern și pot avea efecte dăunătoare asupra copilului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se recomandă prudență când conduceți vehicule sau folosiți utilaje. Rețineți că tratamentul cu CABOMETRYX vă poate face să vă simțiți obosit sau slăbit și vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CABOMETRYX conține lactoză

CABOMETRYX conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați CABOMETRYX

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să continuați să luați acest medicament până ce medicul dumneavoastră decide oprirea tratamentului. Dacă manifestați reacții adverse grave, medicul dumneavoastră poate decide să vă modifice doza sau să oprească tratamentul mai devreme decât fusese planificat. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă este nevoie de ajustarea dozei.

CABOMETRYX trebuie luat o dată pe zi. Doza obișnuită este de 60 mg, însă medicul dumneavoastră va decide care este doza potrivită pentru dumneavoastră.

Nu trebuie să luați CABOMETRYX împreună cu alimente. Trebuie să nu consumați alimente cu cel puțin 2 ore înainte de a lua CABOMETRYX și timp de o oră după ce luați medicamentul. Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar plin cu apă. Nu zdrobiți comprimatele.

Dacă luați mai mult CABOMETRYX decât trebuie

Dacă ați luat mai mult CABOMETRYX decât vi s-a spus, discutați cu un medic sau mergeți imediat la spital cu comprimatele și cu acest prospect.

Dacă uitați să luați CABOMETYX

- Dacă au rămas 12 ore sau mai mult înainte de momentul la care trebuie să luați următoarea doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți. Luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă doza următoare trebuie luată în mai puțin de 12 ore, nu mai luați doza omisă. Luați doza următoare la ora obișnuită.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă manifestați reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate spune să luați CABOMETYX într-o doză mai mică. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente care să vă ajute la controlul reacțiilor adverse.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse - puteți necesita tratament medical de urgență:

- Simptome care includ durere la nivelul abdomenului, greață, vărsături, constipație sau febră. Acestea pot fi semne de perforație gastro-intestinală, un orificiu care apare la nivelul stomacului sau al intestinului și care vă poate pune viața în pericol.
- Sângerare severă sau necontrolabilă cu simptome cum sunt: vărsături cu sânge, scaune negre, urină cu sânge, dureri de cap, tuse cu sânge.
- Umflare, durere la nivelul mâinilor și picioarelor sau scurtare a respirației.
- O rană care nu se vindecă.
- Convulsii, dureri de cap, stare de confuzie sau dificultăți de concentrare. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni numite sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). SLPR apare rar (afectează mai puțin de 1 din 1000 persoane).
- Stare de somnolență, confuzie sau pierderea conștienței. Acest lucru poate fi cauzat de problemele cu ficatul.

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Probleme la stomac, inclusiv diaree, greață, vărsături, constipație, indigestie, durere abdominală
- Bășici, durere la nivelul palmelor sau al tălpilei, erupție sau înroșire la nivelul pielii
- Scădere a poftei de mâncare, scădere în greutate, modificare a simțului gustului
- Oboseală, slăbiciune, dureri de cap, amețeală Hipertensiune arterială (creștere a tensiunii arteriale)
- Anemie (valori scăzute ale globulelor roșii din sânge)
- Înroșire, umflare sau durere la nivelul gurii sau gâtului,
- Dificultăți de vorbire, răgușeală, tuse
- Modificări ale analizelor de sânge utilizate pentru monitorizarea stării generale de sănătate și a funcționării organelor (inclusiv a ficatului și a rinichiului), niveluri scăzute ale electroliților (cum sunt magneziul sau potasiul)
- Dificultăți la respirație
- Reducere a activității tiroidei; simptomele pot include: oboseală, creștere în greutate, constipație, senzație de frig și uscăciune a pielii
-
- Umflare a picioarelor, brațelor sau mâinilor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Abces (acumulare de puroi, însoțită de umflare și inflamație)
- Deshidratare
- Țiuit în urechi
- Cheaguri de sânge în vene, artere și plămâni

- Reducerea numărului de trombocite și de celule albe
- Reducerea nivelului albuminei în sânge
- Creșterea sau scăderea nivelurilor de zahăr din sânge
- Niveluri scăzute ale calciului, sodiului și fosfaților din sânge
- Niveluri ridicate ale potasiului din sânge
- Creștere a valorilor bilirubinei în sânge (care poate duce la icter/îngălbenire a pielii sau ochilor)
- Creșterea nivelului de amilază din sânge
- Creșterea nivelului de lipază din sânge
- Creșterea nivelului de colesterol din sânge
- Amorțeală, furnicături, senzație de arsură, dureri la nivelul membrelor
- O fisură dureroasă sau o conexiune anormală a țesuturilor din corp
- Boală de reflux gastro-esofagian (reflux al acidului din stomac)
- Hemoroizi
- Gură uscată și durere la nivelul gurii
- Stare de somnolență, confuzie sau pierderea cunoștinței din cauza problemelor ficatului
- Uscăciune a pielii, mâncărime severă, acnee
- Alopecie (căderea și subțierea părului), schimbarea culorii părului
- Dureri la nivelul brațelor, picioarelor și articulațiilor, spasme musculare
- Proteine în urină (observate la teste)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Convulsii
- Scăderea numărului de celule albe (limfocite) din sânge
- Senzația de arsură sau de înțepătură a limbii
- Inflamația pancreasului
- Scădere a fluxului de bilă de la nivelul ficatului
- Deteriorare a osului de la nivelul maxilarului
- Creșterea nivelului trigliceridelor din sânge
- Complicații ale plăgilor chirurgicale

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (numărul persoanelor afectate nu este cunoscut)

- accident vascular cerebral
- infarct miocardic

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CABOMETYX

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister, pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CABOMETYX

Substanța activă este malat-(S) de cabozantinib.

CABOMETYX 20 mg: fiecare comprimat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 20 mg.

CABOMETYX 40 mg: fiecare comprimat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 40 mg.

CABOMETYX 60 mg: fiecare comprimat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 60 mg.

Celelalte componente sunt:

- **Conținutul comprimatului:** celuloză microcristalină, lactoză anhidră, hidroxipropil celuloză, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu (a se vedea secțiunea 2 pentru conținutul de lactoză)
- **Filmul comprimatul:** hipromeloză, dioxid de titan (E171), triacetină, oxid galben de fer (E172)

Cum arată CABOMETYX și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate CABOMETYX de 20 mg sunt galbene, rotunde, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „20” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate CABOMETYX de 40 mg sunt galbene, triunghiulare, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „40” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate CABOMETYX de 60 mg sunt galbene, ovale, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „60” pe cealaltă față.

Comprimatele CABOMETYX sunt disponibile în cutii care conțin fie 4 blistere a câte 7 comprimate fiecare (28 în total), fie un flacon din plastic cu 30 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

Fabricantul

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

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

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

France, Hrvatska, Slovenija

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

Hrvatska**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
Képviselő
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

Portugalia

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16a – 1°
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugalia
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

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

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Brodišče 32190
SI-1236 Trzin
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

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

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

Irlanda

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în Septembrie 2018

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.