

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
COMETRIQ 80 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg u 80 mg de cabozantinib. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas duras son de color gris, con "XL 184 20mg" impreso en color negro en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen un polvo de color blanco a blanquecino.

Las cápsulas duras son de color naranja, con "XL 184 80mg" impreso en color negro en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen un polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

COMETRIQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma medular de tiroides progresivo, irreseccable, localmente avanzado o metastásico.

Antes de adoptar una decisión de tratamiento individual, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que los beneficios sean menores para los pacientes cuyo estado de mutación de RET (oncogén reorganizado durante la transfección) sea desconocido o negativo (ver información importante en la sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con COMETRIQ debe iniciarse por un facultativo con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Posología

COMETRIQ (cabozantinib) cápsulas y CABOMETYX (cabozantinib) comprimidos no son bioequivalentes y no se deben intercambiar (ver sección 5.2).

La dosis recomendada de COMETRIQ es 140 mg una vez al día, administrados en forma de una cápsula de color naranja de 80 mg y tres cápsulas grises de 20 mg. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente de la terapia o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Es de esperar que la mayoría de los pacientes tratados con COMETRIQ requiera uno o más ajustes de la dosis (reducción y/o interrupción) por motivos de toxicidad. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante las primeras ocho semanas de terapia (ver la sección 4.4).

El tratamiento de las reacciones adversas sospechadas podría exigir la interrupción temporal o la reducción de la dosis de terapia de COMETRIQ, o ambas. Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 100 mg diarios, administrados en forma de una cápsula de color naranja de 80 mg y una cápsula gris de 20 mg, y posteriormente a 60 mg diarios, en forma de tres cápsulas grises de 20 mg.

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 según la clasificación CTCAE o superior, o toxicidades intolerables de grado 2.

Se recomienda reducir la dosis en casos de acontecimientos que, de persistir, podrían hacerse graves o intolerables.

Dado que la mayoría de los acontecimientos pueden manifestarse en fases tempranas del tratamiento, el facultativo debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre los acontecimientos que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP) y acontecimientos gastrointestinales (dolor abdominal o bucal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

La aparición de algunas reacciones adversas graves (como fístula gastrointestinal) podría depender de la dosis acumulada y presentarse en una fase posterior del tratamiento.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Se debe sopesar la selección de un medicamento concomitante cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). Sin embargo, se ha observado una tendencia al incremento de acontecimientos adversos graves en pacientes mayores de 75 años.

Raza

Hay poca experiencia de uso de cabozantinib en pacientes no caucásicos.

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la dosis recomendada de cabozantinib es de 60 mg una vez al día. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global (ver sección 5.2) ya que puede ser necesario el ajuste o la interrupción de la dosis (ver sección 4.2).

Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de cabozantinib en pacientes menores de 18 años no se han establecido aún. No hay datos disponibles al respecto.

Forma de administración

COMETRIQ se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras y sin abrir. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos dos horas antes de tomar COMETRIQ y una hora después de hacerlo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En el estudio clínico pivotal, se produjeron reducciones de dosis e interrupciones de dosis en el 79 % y el 72 % de los pacientes tratados con cabozantinib respectivamente. El 41 % de los pacientes requirió dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 43 días y hasta la primera interrupción de dosis fue de 33 días. Por consiguiente, se recomienda monitorizar estrechamente a los pacientes durante las primeras ocho semanas de tratamiento (ver la sección 4.2)

Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumentos en alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y vigilar de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con empeoramiento de las pruebas de función hepática que se considere relacionado con el tratamiento con cabozantinib (cuando no hay una causa alternativa evidente), se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento siguiendo las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.2.

Perforaciones, fistulas y abscesos intraabdominales

Se han observado perforaciones y fistulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, así como de abscesos intraabdominales, con cabozantinib. Los pacientes sometidos recientemente a radioterapia, con enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis o diverticulitis), infiltración tumoral de tráquea, bronquios o esófago, complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta), o complicaciones de la cavidad torácica (incluido el mediastino) por radioterapia anterior deben evaluarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con cabozantinib y ser monitorizados atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fistulas. Debe descartarse como corresponda la existencia de una fístula no gastrointestinal en caso de aparición de mucositis después del inicio del tratamiento. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación gastrointestinal o una fístula gastrointestinal o no gastrointestinal.

Acontecimientos tromboembólicos

Se han observado eventos de tromboembolismo venoso, incluido embolismo pulmonar y tromboembolismo arterial, en algunos casos letales, con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de este tipo de acontecimientos, o con una historia de ellos. Cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que desarrollen infartos de miocardio agudos o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia, algunas veces mortales, con la utilización de cabozantinib. Los pacientes con indicios de afectación tumoral de la tráquea o los bronquios o con historia de hemoptisis previa al inicio del tratamiento deben evaluarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con cabozantinib. Cabozantinib no se debe administrar a pacientes con hemorragia grave o hemoptisis reciente.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib,

este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Trastornos gastrointestinales (GI)

Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor oral fueron algunas de las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia (ver sección 4.8). Se debe implementar un tratamiento médico inmediato, que incluya tratamiento de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. En caso de reacciones adversas GI significativas persistentes o recurrentes se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la interrupción permanente de cabozantinib (ver sección 4.2).

Complicaciones de cicatrización

Se han observado complicaciones de cicatrización con cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía dental o procedimientos dentales invasivos. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención debe basarse en la evaluación clínica de una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva, con la utilización de cabozantinib. La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse desde el principio y de forma regular y tratarse si es necesario, con tratamiento antihipertensivo estándar. En caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir hasta que la tensión arterial esté controlada, tras lo cual se puede reanudar cabozantinib a una dosis reducida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Osteonecrosis

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis del maxilar, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, debe considerarse la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse en la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SEPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén recibiendo antiarrítmicos y pacientes con cardiopatía relevante preexistente, bradicardia o trastornos electrolíticos. Cuando se utilice cabozantinib se debe sopesar la monitorización periódica de ECG en tratamiento y electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos). El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de cabozantinib, debe hacerse con precaución.

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La coadministración de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se coadministre con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La coadministración de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, debe evitarse la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Sustratos de la glicoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glicoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Excipiente

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4, a voluntarios sanos (400 mg diarios durante 27 días) redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38%. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4, a voluntarios sanos (600 mg diarios durante 31 días) incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún

efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No se indica ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBPs, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios *in vitro* demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición (ver sección 5.2). Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse la invariabilidad del efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib (sección 5.2) es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glicoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de Pgp en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadine, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedarse embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse “métodos anticonceptivos eficaces”, deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera (ver la sección 4.5).

Embarazo

No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Cabozantinib no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la paciente requiera su tratamiento con cabozantinib.

Lactancia

Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad no clínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos (ver sección 5.3). Se debe

aconsejar a los pacientes de ambos sexos que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han asociado reacciones adversas como fatiga y debilidad con el tratamiento con cabozantinib. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves asociadas con cabozantinib más frecuentes son neumonía, inflamación de las mucosas, hipocalcemia, disfagia, deshidratación, embolismo pulmonar e hipertensión. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 20% de pacientes) fueron: diarrea, EPP, disminución de peso, disminución de apetito, náusea, fatiga, disgeusia, cambios en el color del pelo, hipertensión, estomatitis, estreñimiento, vómitos, inflamación de mucosas, astenia y disfonía.

Las anomalías de laboratorio más frecuentes fueron aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de fosfatasa alcalina (ALP), linfocitopenia, hipocalcemia, neutrocitopenia, trombocitopenia, hipofosfatemia, hiperbilirrubinemia, hipomagnesemia e hipopotasemia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se recogen en la Tabla 1 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1: reacciones adversas notificadas con cabozantinib

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	abscesos* (viscerales, cutáneos, dentales), neumonía, foliculitis, infección fúngica (cutánea, oral, genital)
Poco frecuentes	Aspergiloma
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito, hipocalcemia ^c , hipopotasemia ^c , hipomagnesemia ^c
Frecuentes	deshidratación*, hipoalbuminemia ^c , hiperbilirrubinemia ^d , hipofosfatemia ^c
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	ansiedad, depresión, estado confusional
Poco frecuentes	Sueños anormales, delirio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, cefalea, mareos
Frecuentes	accidente cerebrovascular*, neuropatía periférica, parestesia, ageusia, temblor
Poco frecuentes	ataxia, alteraciones de la atención, encefalopatía hepática, pérdida de conocimiento, alteración del habla, síndrome de encefalopatía posterior reversible*
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa
Poco frecuentes	catarata, conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	dolor de oído, acúfenos

Poco frecuentes	Hipoacusia
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	fibrilación auricular
Poco frecuentes	angina pectoris, taquicardia supraventricular
No conocida	infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión ^{*f}
Frecuentes	hipotensión ^g , trombosis venosa profunda [*] , trombosis venosa [*] , trombosis arterial [*] , palidez, frío periférico
Poco frecuentes	crisis hipertensiva ^h
No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disfonía, dolor orofaríngeo
Frecuentes	fístula no gastrointestinal [*] (tráquea, neumomediastino, traqueoesofágica), embolismo pulmonar [*] , hemorragia del tracto respiratorio [*] (pulmonar, bronquial, traqueal), neumonía por aspiración
Poco frecuentes	atelectasia, edema faríngeo, neumonitis, neumotórax
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea [*] , náusea [*] , estomatitis, estreñimiento, vómitos [*] , dolor abdominal ^c , dispepsia, disfagia, glosodinia
Frecuentes	perforación gastrointestinal [*] , fístula gastrointestinal [*] , hemorragia gastrointestinal [*] , pancreatitis, hemorroides, fisura anal, inflamación anal, queilitis
Poco frecuentes	Esofagitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar [*] , cambios de color del pelo, erupción cutánea, piel seca, alopecia, eritema
Frecuentes	hiperqueratosis, acné, ampolla, crecimiento del pelo anormal, exfoliación cutánea, hipopigmentación cutánea
Poco frecuentes	úlceras cutáneas, telangiectasia
Frecuencia no conocida	vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy frecuentes	artralgia, espasmos musculares, dolor en extremidades
Frecuentes	dolor torácico musculoesquelético, osteonecrosis mandibular [*]
Poco frecuentes	rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	proteinuria [*] , disuria, hematuria
Poco frecuentes	insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	amenorrea, hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia
Frecuentes	alteración de la cicatrización de heridas [*] , escalofríos, edema facial
Poco frecuentes	quiste, dolor facial, edema localizado
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	disminución de peso, aumento de ALT, AST y ALP séricas, aumento de LDH sanguínea, aumento de TSH sanguínea ^{*d} , trombocitopenia ^a
Frecuentes	aumento de creatinina en sangre, linfopenia ^a , neutropenia ^a aumento de lipasa
Poco frecuentes	reducción del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento del recuento de eosinófilos ^b , aumento del recuento de plaquetas ^b

*Para una mayor caracterización, ver la sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Los siguientes términos se han combinado para obtener una adecuada categorización de la frecuencia:

^a Parámetros hematológicos disminuidos: linfopenia y recuento de linfocitos disminuido; neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido; trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

^b Parámetros hematológicos elevados: recuento Elevado de eosinófilos y eosinofilia; recuento elevado de plaquetas y trombocitosis

^c Parámetros bioquímicos disminuidos: hipoalbuminemia y albúmina sanguínea disminuida; hipocalcemia y calcio sanguíneo disminuido; hipopotasemia y potasio sanguíneo disminuido; hipomagnesemia y magnesio sanguíneo disminuido; hipofosfatemia y fósforo sanguíneo disminuido.

^d Parámetros bioquímicos elevados: hiperbilirrubinemia y bilirrubina sanguínea elevada; hipotiroidismo y hormona estimuladora de la tiroides elevada.

^e Dolor abdominal, malestar abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.

^f Hipertensión y presión arterial elevada.

^g Hipotensión y presión arterial disminuida

^h No se comunicó crisis hipertensiva en los ensayos clínicos de Cometriq; la frecuencia se basa en los datos agrupados de cabozantinib (incluyendo los datos de Cabometyx 60 mg comprimidos)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se observó un valor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) superior al normal después de la administración de la primera dosis en el 57% de pacientes receptores de cabozantinib, comparado al 19% en los pacientes receptores de placebo (independientemente de los valores basales). El 92% de pacientes del brazo de cabozantinib tenían una tiroidectomía previa y el 89% tomaban hormonas tiroideas antes de recibir la primera dosis.

En un ensayo clínico controlado en pacientes de cáncer se observó un incremento del intervalo QT (usando la corrección de Fridericia, QTcF) de 10-15 ms en el Día 29 (pero no en el Día 1) después del inicio del tratamiento con cabozantinib (a una dosis de 140 mg diarios) (ver sección 4.4). Este efecto no se asoció con cambios en la morfología de las ondas cardiacas ni con nuevos ritmos. Ningún paciente tratado con cabozantinib presentó un QTcF >500 ms.

Ver la sección 4.4 para las recomendaciones acerca de la monitorización y el manejo de las siguientes reacciones adversas: perforaciones, fístulas, y abscesos intraabdominales; acontecimientos tromboembólicos; hemorragia; aneurismas y disecciones arteriales; trastornos gastrointestinales; complicaciones de cicatrización; hipertensión; osteonecrosis; síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar; proteinuria; y síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de cabozantinib. No se han establecido los posibles síntomas de sobredosis.

En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de cabozantinib y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad semanal como mínimo, o la que se considere apropiada para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacéutico: agente antineoplásico, inhibidor de la proteinquinasa, código ATC: L01EX07

Mecanismo de acción

Cabozantinib es una pequeña molécula que inhibe varios receptores tirosina quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica y la progresión metastásica del cáncer. Se evaluó la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se identificó como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina quinasas, como RET, el receptor específico de detención del crecimiento GAS6 (AXL), el receptor del factor de células madre (KIT) y la tirosina quinasa 3 tipo Fms (FLT3).

Efectos farmacodinámicos

Cabozantinib presentó inhibición del crecimiento tumoral relacionada con la dosis, regresión tumoral y/o inhibición de metástasis en una gran variedad de modelos de tumores preclínicos.

Se observó eficacia de cabozantinib en pacientes con cáncer medular de tiroides con RET de tipo salvaje o mutante.

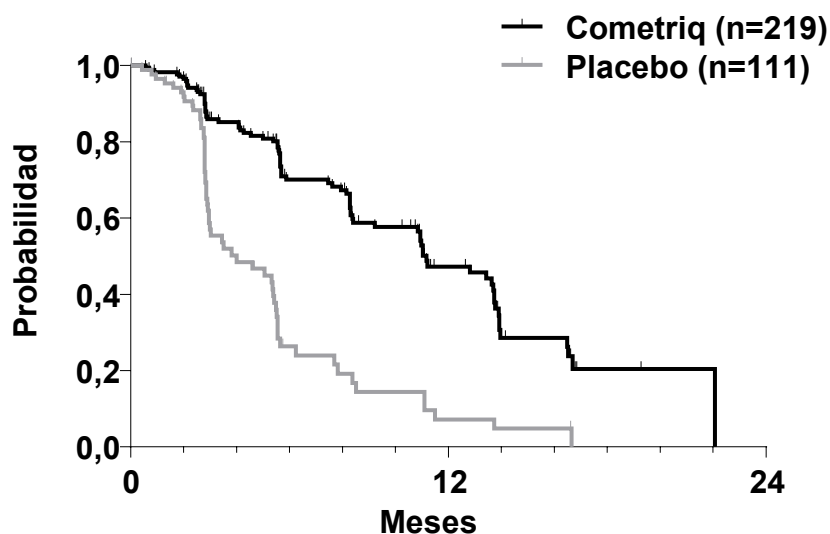
Datos clínicos en cáncer medular de tiroides

Se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de comparación de cabozantinib (N = 219) con placebo (N = 111) en pacientes con cáncer medular de tiroides (CMT) irsecable, localmente avanzado o metastásico y progresión de la enfermedad documentada radiográficamente en los 14 meses anteriores a la entrada en el ensayo. El objetivo principal del ensayo fue comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes receptores de cabozantinib con la de los pacientes receptores de placebo. Los objetivos secundarios fueron comparar la tasa de respuesta global (TRG) y la supervivencia general (SG). Para la evaluación de la SLP y la TRG se utilizaron revisiones ciegas, centralizadas e independientes de los datos de imagen. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se alcanzaron niveles de toxicidad inaceptables.

El resultado del análisis de la SLP, basado en la evaluación RECIST de la revisión centralizada, demostró la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre cabozantinib y placebo en la SLP, cuya mediana de duración fue de 11,2 meses en los sujetos del brazo de cabozantinib, frente a 4,0 meses en los sujetos del brazo de placebo ("hazard ratio" [HR] estratificado = 0,28; IC 95%: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; Figura 1). Los resultados de SLP fueron coherentes entre todos los subgrupos de línea basal y demográficos evaluados, incluidos los del tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa (que podría haber consistido en agentes orientados a las vías asociadas con la antiangiogénesis), estado mutacional del RET (incluyendo a los sujetos con ausencia documentada de mutación del RET), estado previo en relación con tratamiento antineoplásico o radioterapia, o la existencia de metástasis óseas.

La TRG fue del 27,9% y el 0% en los pacientes de los brazos de cabozantinib y placebo, respectivamente ($p < 0,0001$; Tabla 2). La mediana de la duración de las respuestas objetivas fue de 14,6 meses (IC 95%: 11,1, 17,5) para los pacientes del brazo de cabozantinib.

Figura 1: Curva Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión



Número de sujetos en riesgo								
Meses	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

El análisis final de la SG se realizó después de 218 acontecimientos (muertes) y muestra una tendencia de incremento de la mediana de supervivencia de 5,5 meses en el grupo de cabozantinib: mediana (meses) 26,6 cabozantinib comparado con 21,1 placebo (HR = 0,85 [IC 95 %: 0,64; 1,12], p = 0,2409).

Figura 2: Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier

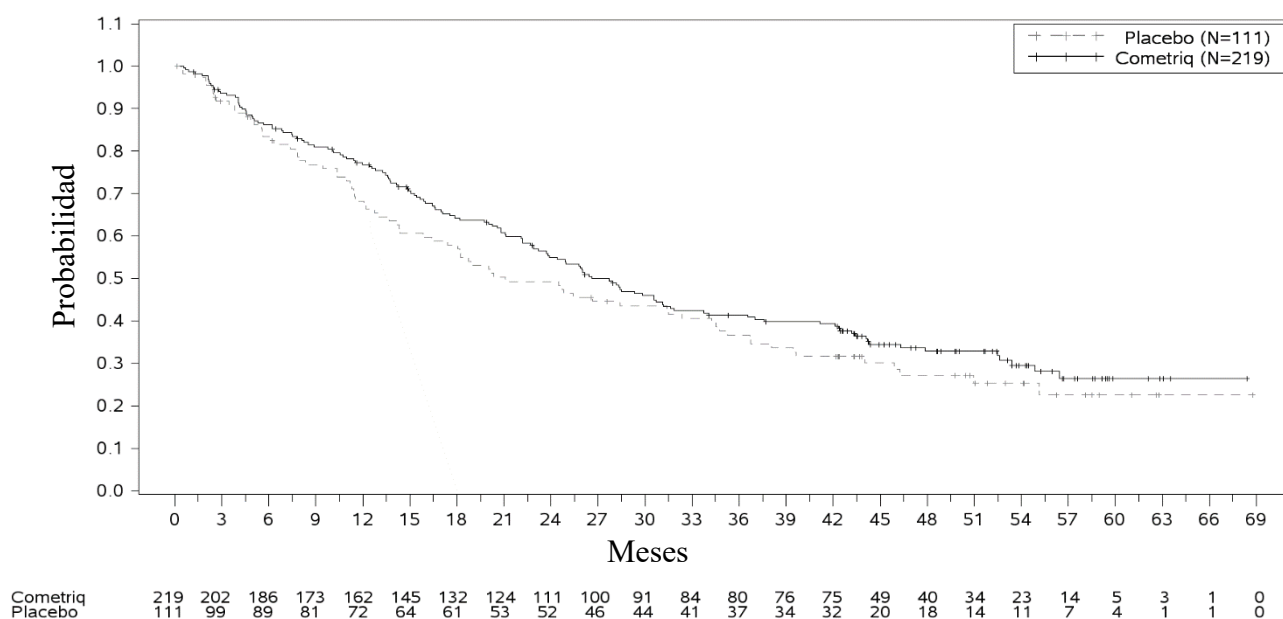


Tabla 2: Resumen de principales resultados de eficacia

	Cabozantinib	Placebo
Mediana de la supervivencia libre de progresión	11,2 meses	4,0 meses
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Mediana de supervivencia global	26,6 meses	21,1 meses
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Tasa de respuesta global^a (IC 95%)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Duración de la respuesta, mediana (IC 95%)	14,6 meses (11,1, 17,5)	No corresponde
Tasa de control de la enfermedad^b (IC 95%)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Respuesta calcitonina^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Respuesta CEA^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Respuesta = RC + RP

^b Tasa de control de la enfermedad = EE + TRG

^c Incluye a los pacientes evaluables en cuanto a la respuesta

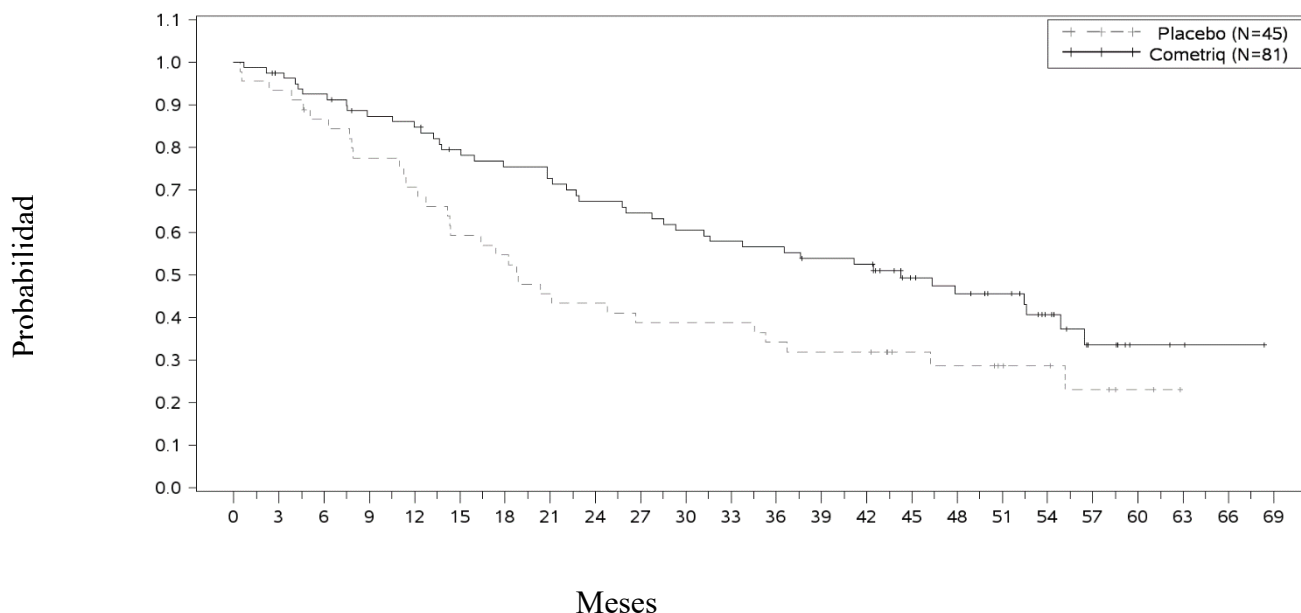
Estado mutacional del RET

De los 215 sujetos de los que se disponía de datos suficientes para determinar el estado mutacional, el 78,6% (n=169) fueron clasificados como con mutación del *RET* positiva (126 de los cuales registraron resultado positivo para mutación M918T) y el 21,4% (n=46) fueron clasificados como con mutación del *RET* negativa. En el caso de 115 sujetos adicionales, el estado mutacional del *RET* no se pudo determinar o no estaba claro. Los tres subgrupos demostraron un incremento de SLP en el brazo de cabozantinib, en comparación con el brazo de placebo (HR de 0,23, 0,53 y 0,30, para los grupos de mutación del *RET* positiva, negativa y desconocida, respectivamente). Las tasas de respuesta objetivas medidas en estos subgrupos fueron en general coherentes con los resultados de SLP. Los subgrupos de mutación del *RET* positiva, negativa y desconocida presentaron tasas de respuesta tumoral del 32%, 22% y 25%, respectivamente.

Análisis genéticos ulteriores mostraron que una pequeña proporción de pacientes albergaban mutaciones somáticas tumorales en *HRAS*, *KRAS* o *NRAS*. Estos pacientes (n=16) mostraron una prolongación significativa de la SLP (HR de 0,15) y una tasa de respuesta objetiva del 31%. Los pacientes con mutación del *RET* negativa sin evidencia de mutación *RAS* (n=33) mostraron una reducción del beneficio en la SLP con cabozantinib (HR de 0,87) y una tasa de respuesta más baja, del 18%, en comparación con otros subgrupos mutacionales.

Se observó una mejora importante de la SG en el subgrupo de mutación del *RET* M918T positiva (n=81/219 grupo de cabozantinib): 44,3 meses en el grupo de cabozantinib comparado con 18,9 meses en el grupo de placebo (HR = 0,60, p = 0,0255). No se observó ninguna mejora de la SG en los subgrupos de mutación del *RET* M918T negativa y de estado de mutación desconocido.

Figura 3: Análisis de la SG de Kaplan-Meier entre sujetos con una mutación del *RET* M918T



Cometriq	81	77	73	67	65	59	56	54	50	48	45	43	42	39	38	27	24	21	14	7	3	2	1	0
Placebo	45	42	38	34	31	26	24	20	19	17	17	17	15	14	14	10	9	7	6	4	2	0	0	0

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con cabozantinib en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores malignos sólidos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de cabozantinib, las concentraciones plasmáticas máximas de cabozantinib se alcanzan entre 2 y 5 horas después de dicha administración. Los perfiles de tiempo de concentración plasmática muestran un segundo pico de absorción máxima aproximadamente 24 horas después de la administración, lo que sugiere que cabozantinib puede sufrir recirculación enterohepática.

La dosificación diaria repetida con 140 mg de cabozantinib durante 19 días dio como resultado una acumulación media de cabozantinib (basada en el AUC) aproximadamente 4 a 5 veces superior a la administración de una dosis única. El estado estacionario se alcanza aproximadamente el Día 15.

Una comida con alto contenido graso incrementó moderadamente los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC (41% y 57%, respectivamente) con respecto a las condiciones de ayuno en voluntarios sanos a los que se administró una dosis única de 140 mg de cabozantinib oral. No se dispone de información sobre el efecto exacto de los alimentos cuando se ingieren una hora después de la administración de cabozantinib.

No se pudo demostrar que hubiera bioequivalencia entre las formulaciones en cápsulas y comprimidos de cabozantinib tras la administración de una dosis única de 140 mg a sujetos sanos. Se observó un aumento del 19 % en la $C_{\text{máx}}$ de la formulación en comprimidos (CABOMETYX) en comparación con la formulación en cápsulas (COMETRIQ). Se observó una diferencia de menos del 10 % en la AUC entre las formulaciones de cabozantinib comprimido (CABOMETYX) y de cápsula (COMETRIQ).

Distribución

Cabozantinib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Basándose en el modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución (V/F) es de

aproximadamente 349 l (SE: $\pm 2,73\%$). La unión a proteínas no se alteró en sujetos con insuficiencia renal o hepática leve o moderada.

Biotransformación

Cabozantinib se metabolizó *in vivo*. Hubo cuatro metabolitos presentes en el plasma a exposiciones (AUC) superiores al 10% de la molécula original: N-óxido de XL184, producto de degradación XL184 amida, monohidroxi sulfato de XL184, y sulfato de producto de degradación 6-desmetil amida. Dos metabolitos no conjugados (N-óxido de XL184 y producto de degradación XL184 amida), que poseen <1% de la potencia de inhibición de la quinasa objetivo del cabozantinib original, representan cada uno de ellos <10% de la exposición plasmática total relacionada con el fármaco.

Cabozantinib es un sustrato para el metabolismo de CYP3A4 *in vitro*, puesto que un anticuerpo neutralizador de CYP3A4 inhibió la formación del metabolito N-óxido de XL184 en >80% en una incubación con microsomas de hígado humano (HLM) catalizada por NADPH. Como contraste, los anticuerpos neutralizadores de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 no tuvieron efecto alguno en la formación de metabolitos de cabozantinib. Un anticuerpo neutralizador de CYP2C9 demostró un efecto mínimo sobre la formación de metabolitos de cabozantinib (es decir, una reducción <20%).

Eliminación

La semivida plasmática terminal de cabozantinib en estudios de dosis única en voluntarios sanos es de aproximadamente 120 horas. En un análisis farmacocinético poblacional, se calculó que el aclaramiento medio (CL/F) en estado estacionario en pacientes de cáncer era de 4,4 l/h. En un periodo de recogida de 48 días tras una sola dosis de cabozantinib-¹⁴C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radiactividad administrado, siendo el 54% en heces y el 27% en orina.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia renal

Los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia renal indican que los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para cabozantinib en plasma, $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-\text{inf}}$ fueron un 19 % y un 30 % más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve (IC 90 % para $C_{\text{máx}}$ 91,60 % a 155,51 %; $AUC_{0-\text{inf}}$ 98,79 % a 171,26 %) y un 2 % y un 6-7 % más elevados (IC 90 % para $C_{\text{máx}}$ 78,64 % a 133,52 %; $AUC_{0-\text{inf}}$ 79,61 % a 140,11 %) para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia hepática indican que la exposición ($AUC_{0-\text{inf}}$) aumentó un 81 % y un 63 % en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente (IC 90 % para $AUC_{0-\text{inf}}$: 121,44 % a 270,34 % para leve y 107,37 % a 246,67 % para moderada). No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave.

Raza

No se dispone de datos que permitan determinar diferencias farmacocinéticas basadas en la raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

En estudios de toxicidad de hasta seis meses de duración con dosis repetidas en la rata y en el perro, los órganos diana de la toxicidad fueron: el tracto gastrointestinal, la médula ósea, los tejidos linfoides, el riñón y los tejidos adrenales y del aparato reproductor. El nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de estos hallazgos se situó por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

En una serie de pruebas de genotoxicidad, cabozantinib no mostró potencial mutagénico ni clastogénico. El potencial carcinogénico de cabozantinib se ha evaluado en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. En el estudio de 2 años carcinogenicidad de la rata, los hallazgos neoplásicos relacionados con cabozantinib consistieron en un aumento de la incidencia de feocromocitoma benigno, solo o en combinación con feocromocitoma maligno/feocromocitoma maligno complejo de la médula suprarrenal en ambos sexos con exposiciones muy por debajo de la exposición prevista en seres humanos. Se desconoce la relevancia clínica de las lesiones neoplásicas observadas en ratas, pero es probable que sea baja. El cabozantinib no fue carcinogénico en el modelo murino rasH2 sometido a una exposición ligeramente superior a la exposición terapéutica prevista para uso humano.

Los estudios de fertilidad en ratas han mostrado una reducción de la fertilidad en machos y hembras. Asimismo, se ha observado hipoespermatogénesis en el perro por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

Se han realizado estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos. En la rata, cabozantinib provocó pérdidas postimplantación, edema fetal, paladar hendido/labio leporino, aplasia cutánea y cola deforme o rudimentaria. En el conejo, cabozantinib provocó cambios en los tejidos blandos del feto (reducción del tamaño del bazo, lóbulo medio del pulmón de tamaño reducido o ausente) y un incremento de la incidencia fetal de malformaciones totales. Los NOAEL de los resultados de toxicidad embriofetal y teratogénica se situaron por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

Las ratas jóvenes (comparables a una población pediátrica >2 años) que recibieron cabozantinib presentaron un aumento de los valores de leucocitos, una disminución de la hematopoyesis, sistema reproductor femenino puberal/inmaduro (sin retraso de la abertura vaginal), anomalías dentales, disminución de la densidad ósea y del contenido mineral óseo, pigmentación hepática e hiperplasia de los conductos biliares. Las manifestaciones en el útero/los ovarios y la disminución de la hematopoyesis fueron aparentemente pasajeras, mientras que los efectos sobre los parámetros óseos y la pigmentación hepática se mantuvieron. No se han realizado evaluaciones en ratas jóvenes (comparables a una población pediátrica <2 años).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Almidón glicolato sódico
Sílice coloidal anhidro
Ácido esteárico

Cubierta de la cápsula:

Gelatina
Óxido de hierro negro (E172) (solo cápsulas de 20 mg)
Óxido de hierro rojo (E172) (solo cápsulas de 80 mg)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión:

Laca Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperaturas superiores a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/PE/PCTFE-Al con una lámina de aluminio en la parte posterior, sellados en un acondicionamiento exterior de cartón termosellado.

Las tiras de blísters contienen una de las opciones siguientes:

21 cápsulas de 20 mg (dosis de 60 mg/día para 7 días)

7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg (dosis de 100 mg/día para 7 días)

21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg (dosis de 140 mg/día para 7 días)

Envase para 28 días que contiene:

84 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg) (dosis de 60 mg/día para 28 días)

56 cápsulas (4 tiras de blísters de 7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg) (dosis de 100 mg/día para 28 días)

112 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg) (dosis de 140 mg/día para 28 días)

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/001	21 cápsulas de 20 mg (dosis de 60 mg/día para 7 días)
EU/1/13/890/002	7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg (dosis de 100 mg/día para 7 días)
EU/1/13/890/003	21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg (dosis de 140 mg/día para 7 días)
EU/1/13/890/004	84 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg) (dosis de 60 mg/día para 28 días)
EU/1/13/890/005	56 cápsulas (4 tiras de blísters de 7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg) (dosis de 100 mg/día para 28 días)
EU/1/13/890/006	112 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg) (dosis de 140 mg/día para 28 días)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 marzo 2014

Fecha de la última renovación: 11 febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. Condiciones o restricciones EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN segura y EFICAZ del medicamento

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TIRAS DE BLÍSTERS, dosis de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras
20 mg
Dosis de 60 mg

Envase para la dosis diaria de 60 mg
21 cápsulas de 20 mg (dosis de 60 mg/día para 7 días)
Cada dosis diaria de 60 mg consta de tres cápsulas grises de 20 mg.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Prospecto dentro de la bolsa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Instrucciones de administración
Tomar las cápsulas de una fila cada día, sin alimentos (los pacientes deben permanecer en ayunas como mínimo durante dos horas antes de la toma y una hora después). Registrar la fecha de la primera toma.

1. Apriete la pestaña.



2. Retire el papel de la parte posterior.



3. Empuje la cápsula a través de la lámina de aluminio.



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
Dosis de 60 mg/día

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN CON PAQUETE PARA 28 DÍAS, dosis de 60 mg (con Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dosis de 60 mg

Envase para 28 días: 84 cápsulas (4 tiras de blísters de: 21 cápsulas de 20 mg) para dosis diaria de 60 mg para 28 días.

Cada dosis diaria de 60 mg consta de tres cápsulas grises de 20 mg.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Consulte las tiras de blísters individuales para conocer las instrucciones de administración.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/004 84 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg) (dosis de 60 mg/día para 28 días)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
Dosis de 60 mg/día

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TIRAS DE BLÍSTERS, ENVASE PARA 28 DÍAS, dosis de 60 mg (sin Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras
20 mg
Dosis de 60 mg

21 cápsulas de 20 mg (dosis de 60 mg/día para 7 días). Forman parte de un envase para 28 días, no pueden venderse por separado.

Envase para la dosis diaria de 60 mg
Cada dosis diaria de 60 mg consta de tres cápsulas grises de 20 mg.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Prospecto dentro de la bolsa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Instrucciones de administración
Tomar las cápsulas de una fila cada día, sin alimentos (los pacientes deben permanecer en ayunas como mínimo durante dos horas antes de la toma y una hora después). Registrar la fecha de la primera toma.

1. Apriete la pestaña.



2. Retire el papel de la parte posterior.



3. Empuje la cápsula a través de la lámina de aluminio.



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/004 84 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg) (dosis de 60 mg/día para 28 días)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TIRAS DE BLÍSTERS, dosis de 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
COMETRIQ 80 mg cápsulas duras
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg u 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras
20 mg y 80 mg
Dosis de 100 mg

Envase para la dosis diaria de 100 mg
7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg (dosis de 100 mg/día para 7 días)
Cada dosis diaria de 100 mg consta de una combinación de una cápsula gris de 20 mg y una cápsula naranja de 80 mg.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Prospecto dentro de la bolsa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Instrucciones de administración
Tomar las cápsulas de una fila cada día, sin alimentos (los pacientes deben permanecer en ayunas como mínimo durante dos horas antes de la toma y una hora después). Registrar la fecha de la primera toma.

1. Apriete la pestaña.



2. Retire el papel de la parte posterior.



3. Empuje la cápsula a través de la lámina de aluminio.



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dosis de 100 mg/día

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN CON PAQUETE PARA 28 DÍAS, dosis de 100 mg (con Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
COMETRIQ 80 mg cápsulas duras
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg u 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dosis de 100 mg

Envase para 28 días: 56 cápsulas (4 tiras de blísters de: 7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg) para dosis diaria de 100 mg para 28 días.

Cada dosis diaria de 100 mg consta de una combinación de una cápsula gris de 20 mg y una cápsula naranja de 80 mg.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Consulte las tiras de blísters individuales para conocer las instrucciones de administración.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/005 56 cápsulas (4 tiras de blísters de 7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg)
(dosis de 100 mg/día para 28 días)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dosis de 100 mg/día

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TIRAS DE BLÍSTERS, ENVASE PARA 28 DÍAS, dosis de 100 mg (sin Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
COMETRIQ 80 mg cápsulas duras
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg u 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras
20 mg y 80 mg
Dosis de 100 mg

7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg (dosis de 100 mg/día para 7 días). Forman parte de un envase para 28 días, no pueden venderse por separado.

Envase para la dosis diaria de 100 mg
Cada dosis diaria de 100 mg consta de una combinación de una cápsula gris de 20 mg y una cápsula naranja de 80 mg.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Prospecto dentro de la bolsa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Instrucciones de administración
Tomar las cápsulas de una fila cada día, sin alimentos (los pacientes deben permanecer en ayunas como mínimo durante dos horas antes de la toma y una hora después). Registrar la fecha de la primera toma.

1. Apriete la pestaña.



2. Retire el papel de la parte posterior.



3. Empuje la cápsula a través de la lámina de aluminio.



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/005 56 cápsulas (4 tiras de blísters de 7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg)
(dosis de 100 mg/día para 28 días)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TIRAS DE BLÍSTERS, dosis de 140 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
COMETRIQ 80 mg cápsulas duras
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene (*S*)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg u 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura
20 mg y 80 mg
Dosis de 140 mg

Envase para la dosis diaria de 140 mg
21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg (dosis de 140 mg/día para 7 días)
Cada dosis diaria de 140 mg consta de una combinación de tres cápsulas grises de 20 mg y una cápsula naranja de 80 mg.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Prospecto dentro de la bolsa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Instrucciones de administración
Tomar las cápsulas de una fila cada día, sin alimentos (los pacientes deben permanecer en ayunas como mínimo durante dos horas antes de la toma y una hora después). Registrar la fecha de la primera toma.

1. Apriete la pestaña.



2. Retire el papel de la parte posterior.



3. Empuje la cápsula a través de la lámina de aluminio.



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dosis de 140 mg/día

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN CON PAQUETE PARA 28 DÍAS, dosis de 140 mg (con Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
COMETRIQ 80 mg cápsulas duras
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg u 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dosis de 140 mg

Envase para 28 días: 112 cápsulas (4 tiras de blísters de: 21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg) para dosis diaria de 140 mg para 28 días.

Cada dosis diaria de 140 mg consta de una combinación de tres cápsulas grises de 20 mg y una cápsula naranja de 80 mg.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Consulte las tiras de blísters individuales para conocer las instrucciones de administración.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/006 112 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg)
(dosis de 140 mg/día para 28 días)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dosis de 140 mg/día

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TIRAS DE BLÍSTERS, ENVASE PARA 28 DÍAS, dosis de 140 mg (sin Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras
COMETRIQ 80 mg cápsulas duras
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg u 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura
20 mg y 80 mg
Dosis de 140 mg

21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg (dosis de 140 mg/día para 7 días). Forman parte de un envase para 28 días, no pueden venderse por separado.

Envase para la dosis diaria de 140 mg
Cada dosis diaria de 140 mg consta de una combinación de tres cápsulas grises de 20 mg y una cápsula naranja de 80 mg.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Prospecto dentro de la bolsa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Instrucciones de administración
Tomar las cápsulas de una fila cada día, sin alimentos (los pacientes deben permanecer en ayunas como mínimo durante dos horas antes de la toma y una hora después). Registrar la fecha de la primera toma.

1. Apriete la pestaña.



2. Retire el papel de la parte posterior.



3. Empuje la cápsula a través de la lámina de aluminio.



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/890/006 112 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg)
(dosis de 140 mg/día para 28 días)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras

COMETRIQ 80 mg cápsulas duras

cabozantinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es COMETRIQ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar COMETRIQ
3. Cómo tomar COMETRIQ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de COMETRIQ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es COMETRIQ y para qué se utiliza

Qué es COMETRIQ

COMETRIQ es un medicamento para el cáncer que contiene la sustancia activa (*S*)-malato de cabozantinib.

Es un medicamento que se emplea para tratar el cáncer medular de tiroides, un tipo raro de cáncer de tiroides que no puede ser eliminado mediante cirugía o que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

¿Cómo actúa COMETRIQ?

COMETRIQ bloquea la acción de las proteínas denominadas receptor tirosin quinasa (RTK), que intervienen en el crecimiento de las células y el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos que aportan suministro sanguíneo a estas células. Estas proteínas pueden estar presentes en altas cantidades en las células cancerosas, y al bloquear su acción, COMETRIQ puede ralentizar el ritmo al que el tumor crece y ayudar a interrumpir el suministro sanguíneo que el cáncer necesita.

COMETRIQ puede retardar o detener el crecimiento del cáncer medular de tiroides. Puede ayudar a reducir el tamaño de los tumores asociados a este tipo de cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar COMETRIQ

No tome COMETRIQ

- si es alérgico a cabozantinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar COMETRIQ:

- Si tiene tensión arterial alta.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo
- Si tiene diarrea.
- Si tiene antecedentes recientes de tos con sangre o hemorragia importante.
- Si se ha sometido a una intervención quirúrgica en el último mes (o si tiene alguna programada), incluidas intervenciones odontológicas.
- Si se ha sometido a radioterapia en los últimos tres meses.
- Si tiene enfermedad inflamatoria del intestino (como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o diverticulitis).
- Si le han dicho que su cáncer se ha extendido a las vías respiratorias o esófago.
- Si tiene antecedentes recientes de coágulo sanguíneo en la pierna, ictus o ataque al corazón.
- Si está tomando medicamentos para controlar el ritmo cardíaco, tiene un ritmo cardíaco lento, tiene problemas de corazón o tiene problemas con los niveles de calcio, potasio o magnesio en la sangre.
- Si padece una enfermedad de hígado o de riñón.

Avise a su médico si se ve afectado por cualquiera de estas circunstancias. Es posible que necesite tratamiento, o que el médico decida cambiar la dosis de COMETRIQ o interrumpir por completo el tratamiento. Consulte también la sección 4: "*Posibles efectos adversos*".

También debe informar a su dentista de que está tomando COMETRIQ. Es importante que preste especial atención a su higiene bucal durante el tratamiento con COMETRIQ.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de COMETRIQ en niños y adolescentes. Se desconocen los efectos de COMETRIQ en menores de 18 años.

Toma de COMETRIQ con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los obtenidos sin receta. Esto se debe a que COMETRIQ puede afectar al mecanismo de acción de otros medicamentos. Algunos medicamentos pueden afectar también al funcionamiento de COMETRIQ. Esto podría obligar al médico a cambiar las dosis que usted toma.

- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (por hongos), como itraconazol, ketoconazol y posaconazol
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (antibióticos), como eritromicina, claritromicina y rifampicina
- Medicamentos para la alergia, como fexofenadina
- Medicamentos para tratar la angina de pecho (dolor en el pecho debido a un inadecuado suministro de sangre al corazón) como ranolazina
- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia o convulsiones, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital
- Medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que en ocasiones se usa para el tratamiento de la depresión o de estados relacionados con la depresión, como la ansiedad
- Medicamentos anticoagulantes como warfarina y dabigatrán etexilato
- Medicamentos para tratar la tensión arterial alta u otras enfermedades de corazón, como aliskiren, ambrisentrán, digoxina, talinolol y tolvaptán
- Medicamentos para la diabetes, como saxagliptina y sitagliptina
- Medicamentos para el tratamiento de la gota, como colchicina

- Medicamentos utilizados para tratar el VIH o el SIDA, como ritonavir, maraviroc y emtricitabina
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones víricas, como efavirenz
- Medicamentos utilizados para prevenir rechazos después de un trasplante (ciclosporina) y tratamientos con ciclosporina en artritis reumatoide y psoriasis

Anticonceptivos orales

Si toma COMETRIQ durante el uso de anticonceptivos orales, la anticoncepción oral puede resultar ineficaz. Debe utilizar también un método de barrera (p. ej. preservativo o diafragma) mientras tome COMETRIQ y durante un período mínimo de 4 meses después de la finalización del tratamiento.

Toma de COMETRIQ con alimentos

Evite tomar productos que contengan zumo de pomelo durante todo el tiempo que use este medicamento, dado que pueden incrementar los niveles de COMETRIQ en la sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Debe evitarse el embarazo durante el tratamiento con COMETRIQ. Si usted o su pareja puede quedarse embarazada, debe usar anticonceptivos adecuados durante todo el tratamiento y hasta cuatro meses como mínimo después de terminar el tratamiento. Hable con su médico acerca de cuáles son los métodos anticonceptivos apropiados mientras toma COMETRIQ. Ver sección 2.

Avise a su médico si usted o su pareja se queda embarazada, o si usted o su pareja planea quedarse embarazada, durante el tratamiento con COMETRIQ.

Hable con su médico *antes de empezar a tomar COMETRIQ* si usted o su pareja se están planteando o tienen ya planeado tener un hijo una vez finalizado el tratamiento. Existe la posibilidad de que el tratamiento con COMETRIQ afecte a su fertilidad.

Las mujeres que tomen COMETRIQ deben suspender la lactancia durante el tratamiento y como mínimo hasta cuatro meses después de que el tratamiento haya finalizado, puesto que cabozantinib y/o sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna y ser perjudiciales para el lactante.

Conducción y uso de máquinas

Tenga precaución al conducir o usar máquinas. Tenga presente que el tratamiento con COMETRIQ puede hacer que se sienta cansado o débil.

COMETRIQ contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar COMETRIQ

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Siga tomando este medicamento hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si sufre efectos adversos graves, el médico puede decidir cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento antes de lo planeado. El médico decidirá si necesita ajustar la dosis, especialmente durante las ocho primeras semanas del tratamiento con COMETRIQ.

Debe tomar COMETRIQ una vez al día. Dependiendo de la dosis que se le haya recetado, el número de cápsulas que debe tomar será el siguiente:

- 140 mg (una cápsula naranja de 80 mg y tres cápsulas grises de 20 mg)

- 100 mg (una cápsula naranja de 80 mg y una cápsula gris de 20 mg)
- 60 mg (tres cápsulas grises de 20 mg)

El médico decidirá cuál es la dosis apropiada para usted.

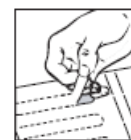
Las cápsulas se presentan en tiras de blísters organizadas por dosis prescrita. Cada tira de blísters tiene suficientes cápsulas para durar siete días (una semana). Las cápsulas también se presentan en un envase para 28 días que contiene cápsulas suficientes para 28 días en 4 tiras de blísters con cápsulas para 7 días en cada tira.

Cada día debe tomar todas las cápsulas de una fila. En la sección 6, más adelante, encontrará más información sobre las tiras de blísters, cuántas cápsulas debe tomar y el número total de cápsulas que contiene cada tira. Para ayudarlo a recordar las dosis, escriba la fecha en la que tome su primera dosis en el espacio reservado a tal efecto junto a las cápsulas. Para retirar las cápsulas correspondientes a la dosis:

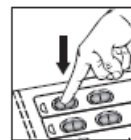
1. Apriete la pestaña.



2. Retire el papel de la parte posterior.



3. Empuje la cápsula a través de la lámina de aluminio.



No debe tomar COMETRIQ con alimentos. No debe tomar ningún alimento durante al menos dos horas antes de tomar COMETRIQ y durante una hora después de hacerlo. Trague las cápsulas con agua, de una en una. No abra las cápsulas.

Si toma más COMETRIQ del que debe

Si ha tomado más COMETRIQ del que le han recetado, hable con un médico o acuda al hospital inmediatamente con las cápsulas y este prospecto.

Si olvidó tomar COMETRIQ

- Si quedan 12 o más horas hasta la próxima dosis, tome inmediatamente la dosis que había olvidado. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si quedan menos de 12 horas para la próxima dosis, no tome la dosis que había olvidado. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con COMETRIQ

Interrumpir su tratamiento puede interrumpir el efecto de su medicamento. No interrumpa el tratamiento con COMETRIQ a menos que lo haya hablado con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si presenta efectos adversos, su médico puede decirle que tome COMETRIQ a una dosis menor. Su médico puede también prescribirle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos.

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Síntomas como dolor en el abdomen, náusea, vómitos, estreñimiento o fiebre. Estos síntomas pueden ser consecuencia de una perforación gastrointestinal, un orificio en el estómago o el intestino que puede poner en peligro su vida.
- Hinchazón, dolor en manos y pies, o falta de aliento.
- Una herida que no cicatriza.
- Vómitos o tos con sangre, que puede ser de color rojo vivo o tener un aspecto semejante a posos de café.
- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en el interior de la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o movimiento de un diente. Estos podrían ser signos de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).
- Ataques convulsivos, dolor de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse. Estos pueden ser signos de una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). El SEPR es poco frecuente (afecta a menos de una de cada 100 personas).
- Diarrea que es grave y no parece estabilizarse.

Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Trastornos estomacales, como diarrea, náusea, vómitos, estreñimiento, indigestión y dolor abdominal
- Dificultad al tragar
- Ampollas, dolor en las manos o las plantas de los pies, erupción cutánea o enrojecimiento de la piel, piel seca
- Disminución del apetito, pérdida de peso, alteración del sentido del gusto
- Fatiga, debilidad, dolor de cabeza, mareo
- Cambios de color en el pelo (aclaramiento), caída del cabello
- Hipertensión (aumento de la tensión arterial)
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o la garganta, dificultades para hablar, ronquera
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre que se utilizan para supervisar el estado de salud general y el funcionamiento del hígado, niveles bajos de electrolitos (como magnesio, calcio o potasio)
- Bajo nivel de plaquetas
- Dolor en las articulaciones, espasmos musculares
- Inflamación de las glándulas linfáticas
- Dolor en los brazos, manos, piernas o pies

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Ansiedad, depresión, confusión
- Dolor generalizado, dolor en el pecho o los músculos, dolor de oído, zumbido en los oídos
- Debilidad o disminución de la sensibilidad u hormigueo en las extremidades
- Escalofríos, temblores
- Deshidratación
- Inflamación del abdomen o el páncreas
- Inflamación de los labios y las comisuras de la boca
- Inflamación de las raíces del cabello, acné, ampollas (en partes del cuerpo distintas de las manos y los pies)
- Hinchazón de la cara y otras partes del cuerpo
- Pérdida o cambio del sentido del gusto
- Hipotensión (disminución de la tensión arterial)
- Fibrilación auricular (pulso rápido e irregular)
- Aclaramiento de la piel, piel escamosa, palidez inusual
- Crecimiento anormal del pelo

- Hemorroides
- Neumonía (infección pulmonar)
- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en el interior de la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o movimiento de un diente
- Reducción de la actividad tiroidea, cuyos síntomas pueden ser, entre otros: cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca
- Bajo nivel de glóbulos blancos
- Descenso en los niveles de fosfato en sangre
- Desgarro, perforación o hemorragia en el estómago o el intestino, inflamación o desgarro del ano, hemorragia en los pulmones o la tráquea (vías respiratorias)
- Una conexión anómala del tejido del sistema digestivo, cuyos síntomas pueden incluir dolor de estómago grave o persistente
- Conexión anormal del tejido de la tráquea (vías aéreas), el esófago o los pulmones
- Absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación) en el área abdominal o pélvica, o en las encías o dientes
- Coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos y los pulmones
- Ictus
- Infecciones fúngicas (por hongos) en la piel, la boca o los genitales
- Heridas que tienen dificultades para cicatrizar
- Presencia de proteínas o sangre en la orina, cálculos biliares, dolor al orinar
- Visión borrosa
- Aumento del nivel de bilirrubina en la sangre (que puede ocasionar ictericia/color amarillo en la piel o los ojos)
- Disminución de los niveles de proteína en la sangre (albúmina)
- Anomalías en las pruebas de función renal (aumento de la cantidad de creatinina en sangre)
- Aumento del nivel de la proteína sérica conocida como lipasa.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Inflamación del esófago, cuyos síntomas pueden incluir, entre otros: dolor en el pecho, ganas de vomitar, alteración del sentido del gusto, hinchazón abdominal, eructos e indigestión.
- Infección e inflamación del pulmón, colapso del pulmón
- Úlceras cutáneas, quistes, manchas rojas en el rostro o los muslos
- Dolor en la cara
- Cambios en los resultados de las pruebas que miden la coagulación o el número de células sanguíneas
- Pérdida de coordinación muscular, lesiones de los músculos esqueléticos
- Pérdida de atención, pérdida de conocimiento, alteraciones del habla, delirio, sueños anormales
- Dolor en el pecho debido al bloqueo en las arterias, palpitaciones
- Lesiones del hígado, insuficiencia renal
- Deterioro de la audición
- Inflamación del ojo, cataratas
- Interrupción de la menstruación, hemorragia vaginal
- Una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), cuyos síntomas son, entre otros, ataques convulsivos, dolores de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse
- Aumento grave de la presión arterial (crisis hipertensiva)
- Colapso pulmonar con aire que se filtra en el espacio entre el pulmón y la pared torácica, que a menudo causa dificultad para respirar (neumotórax)

No conocida (efectos adversos con frecuencia desconocida)

- Ataque al corazón
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Inflamación de los vasos sanguíneos en la piel (vasculitis cutánea)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de COMETRIQ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la tira de blísters después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de COMETRIQ

El principio activo es (*S*)-malato de cabozantinib

Las cápsulas duras de COMETRIQ 20 mg contienen (*S*)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib.

Las cápsulas duras de COMETRIQ 80 mg contienen (*S*)-malato de cabozantinib, equivalente a 80 mg de cabozantinib.

Los demás componentes son:

- **Contenido de la cápsula:** celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, sílice coloidal anhidro y ácido esteárico.
- **Cubierta de la cápsula:** gelatina y dióxido de titanio (E171).
 - Las cápsulas de 20 mg también contienen óxido de hierro negro (E172).
 - Las cápsulas de 80 mg también contienen óxido de hierro rojo (E172).
- **Tinta de impresión:** laca shellac, óxido de hierro negro (E172) y propilenglicol.

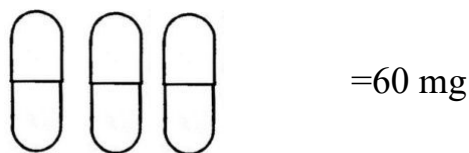
Aspecto del producto y contenido del envase

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras son cápsulas de color gris con "XL184 20mg" impreso en uno de los lados.

COMETRIQ 80 mg cápsulas duras son cápsulas de color naranja con "XL184 80mg" impreso en uno de los lados.

Las cápsulas duras de COMETRIQ se presentan en tiras de blísters organizadas de acuerdo a la dosis recetada. Cada tira de blísters contiene suficiente medicamento para siete días. Cada fila de la tira contiene una dosis diaria.

La tira de blísters con la dosis diaria de 60 mg contiene veintiuna cápsulas de 20 mg organizadas en un total de siete dosis diarias. Cada dosis diaria ocupa una fila, que contiene tres cápsulas de 20 mg:



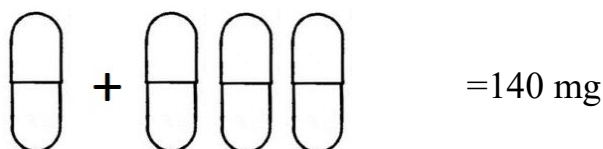
Tres cápsulas grises de 20 mg.

La tira de blísters con la dosis diaria de 100 mg contiene siete cápsulas de 80 mg y siete cápsulas de 20 mg, organizadas en un total de siete dosis diarias. Cada dosis diaria ocupa una fila que contiene una cápsula de 80 mg y una cápsula de 20 mg.



Una cápsula naranja de 80 mg + una cápsula gris de 20 mg.

La tira de blísters con la dosis diaria de 140 mg contiene siete cápsulas de 80 mg y veintiuna cápsulas de 20 mg, organizadas en un total de siete dosis. Cada dosis diaria ocupa una fila que contiene una cápsula de 80 mg y tres cápsulas de 20 mg:



Una cápsula naranja de 80 mg + tres cápsulas grises de 20 mg.

COMETRIQ cápsulas duras también se presentan en envases para 28 días:

84 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg) (dosis de 60 mg/día)

56 cápsulas (4 tiras de blísters de 7 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg) (dosis de 100 mg/día)

112 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg y 7 cápsulas de 80 mg) (dosis de 140 mg/día)

Cada envase para 28 días contiene medicamento suficiente para 28 días.

Titular de la autorización de comercialización

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

Responsable de la fabricación

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

България, France, Hrvatska, Slovenija

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

Ipsen Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36-1-555-5930

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

Portugal

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

España

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

România

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: 44 (0)1753 62 77 77

Slovenská republika

Ipsen Pharma
Tel: + 420 242 481 821

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para cabozantinib (Cabometyx y Cometriq), las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre vasculitis cutánea de dos casos notificados con una reexposición positiva y un posible efecto de clase, el PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen cabozantinib (Cabometyx y Cometriq) debe modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre el neumotórax, en concreto, un desequilibrio en un ensayo clínico y un caso notificado en la literatura para el que se informó de una reexposición positiva, y considerando que existe una posible asociación causal entre cabozantinib y el neumotórax, el PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen cabozantinib (Cabometyx y Cometriq) debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para cabozantinib el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen cabozantinib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de las autorizaciones de comercialización.