

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

COMETRIQ 20 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

## **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 las secciones 4.4 y 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

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 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 ( $\geq 65$  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. Manténgase alerta de acontecimientos adversos y ajuste la dosis o interrúmpala según sea necesario (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

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 ensayo 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).

#### Perforaciones, fistulas y abscesos intraabdominales

Se han observado perforaciones y fistulas gastrointestinales 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 y tromboembolismo arterial 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 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.

#### 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. 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 con cabozantinib. Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib debe reducirse en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. 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 del maxilar (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. 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 leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

#### 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 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, ambrisentán, dabigatrán etexilato, 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).

## **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 H<sub>2</sub> 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 ( $\geq 1/1000$  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**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>No conocida</b>
Infecciones e infestaciones		abscesos (viscerales, cutáneos, dentales), neumonía, foliculitis, infección fúngica (cutánea, oral, genital)	aspergiloma	
Trastornos endocrinos		hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperbilirrubinemia, hipopotasemia, hipomagnesemia	deshidratación, hipoalbuminemia		
Trastornos psiquiátricos		ansiedad, depresión, estado confusional	sueños anormales, delirio	
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia, cefalea, mareos	accidente cerebrovascular, neuropatía periférica, parestesia, ageusia, temblor	ataxia, alteraciones de la atención, encefalopatía hepática, pérdida de conocimiento, alteración del habla, síndrome de encefalopatía posterior reversible	
Trastornos oculares		visión borrosa	catarata, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		dolor de oído, acúfenos	hipoacusia	
Trastornos cardiacos		fibrilación auricular	angina pectoris, taquicardia supraventricular	infarto de miocardio
Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión, trombosis venosa, palidez, frío periférico	trombosis arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, dolor orofaríngeo	fístula no gastrointestinal (tráquea, neumomediastino, traqueoesofágica), embolismo pulmonar, hemorragia del tracto respiratorio (pulmonar,	atelectasia, edema faríngeo, neumonitis	



<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>No conocida</b>
		bronquial, traqueal), neumonía por aspiración		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náusea, estomatitis, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, disfagia, glosodinia	perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, hemorroides, fisura anal, inflamación anal, queilitis	fístula gastrointestinal, esofagitis	
Trastornos hepato biliares		colecistitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, cambios de color del pelo, erupción cutánea, piel seca, alopecia, eritema	hiperqueratosis, acné, ampolla, crecimiento del pelo anormal, exfoliación cutánea, hipopigmentación cutánea	úlceras cutáneas, telangiectasia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia, espasmos musculares	dolor torácico musculoesquelético, osteonecrosis del maxilar	rabdomiolisis	
Trastornos renales y urinarios		proteinuria, disuria, hematuria	insuficiencia renal aguda	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			amenorrea, hemorragia vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia	alteración de la cicatrización de heridas, escalofríos, edema facial	quiste, dolor facial, edema localizado	
Exploraciones complementarias	disminución de peso, aumento de ALT, AST y ALP séricas, aumento de LDH sanguínea, aumento de TSH sanguínea, linfocitopenia, neutropenia, trombocitopenia	aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre	reducción del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento del recuento de eosinófilos, aumento del recuento de plaquetas	

#### 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). 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.

#### 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: L01XE26

#### 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

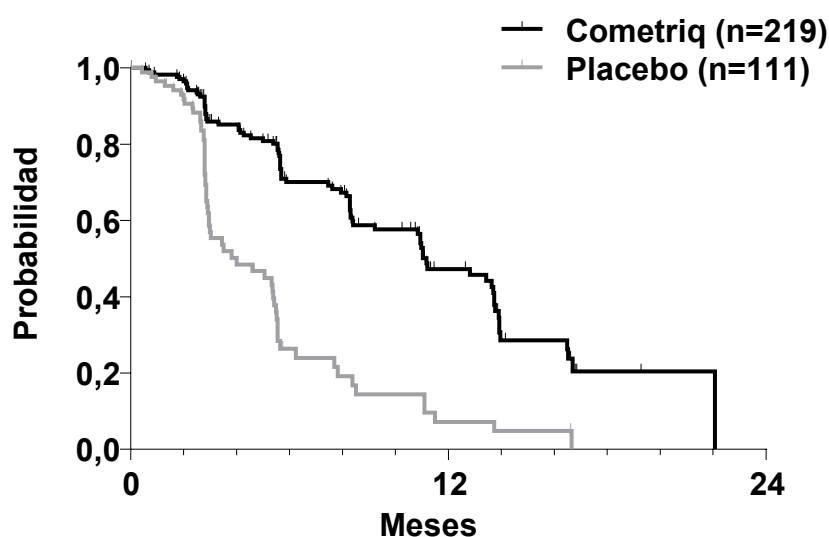
Se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de comparación de cabozantinib (N = 219) con placebo (N = 111) en pacientes con cáncer medular de tiroides (CMT) irreseccable, localmente avanzado o metastásico y progresión de la enfermedad documentada radiográficamente en los 14 meses anteriores 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.

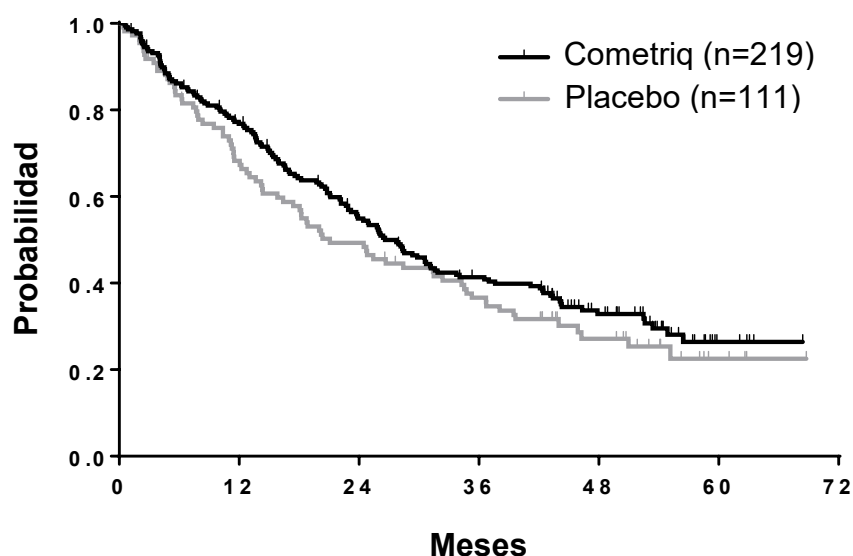
**Figura 1: Curva Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión**



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**

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

<sup>a</sup> Respuesta = RC + RP

<sup>b</sup> Tasa de control de la enfermedad = EE + TRG

<sup>c</sup> Incluye a los pacientes evaluables en cuanto a la respuesta

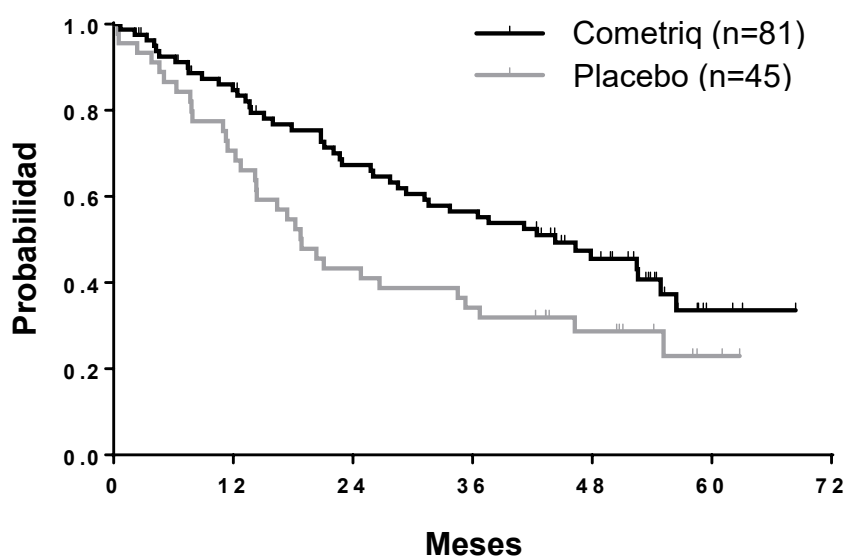
#### Estado mutacional del RET

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 posteriores 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**



### 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).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **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.

### 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- $^{14}\text{C}$  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  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  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 %;  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  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 %;  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  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 ( $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ) aumentó un 81 % y un 63 % en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente (IC 90 % para  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ : 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 de 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 deformada 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)

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:

21 cápsulas de 20 mg (dosis de 60 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)

## **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/1/13/890/004 84 cápsulas (4 tiras de blísters de 21 cápsulas de 20 mg) (dosis de 60 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: 8 enero 2018

## **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>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 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 las secciones 4.4 y 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

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 fistula 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 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 ( $\geq 65$  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. Manténgase alerta de acontecimientos adversos y ajuste la dosis o interrúmpala según sea necesario (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 cardiaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardiaca 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

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 ensayo 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)

### Perforaciones, fistulas y abscesos intraabdominales

Se han observado perforaciones y fistulas gastrointestinales 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 fistula 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 fistula gastrointestinal o no gastrointestinal.

### Acontecimientos tromboembólicos

Se han observado eventos de tromboembolismo venoso y tromboembolismo arterial 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 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.

### 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. 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 con cabozantinib. Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib debe reducirse en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. 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 del maxilar (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. 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 leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

### 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 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).

### **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 ( $\geq 1/1000$  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**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>No conocida</b>
Infecciones e infestaciones		abscesos (viscerales, cutáneos, dentales), neumonía, foliculitis, infección fúngica (cutánea, oral, genital)	aspergiloma	
Trastornos endocrinos		hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperbilirrubinemia, hipopotasemia, hipomagnesemia	deshidratación, hipoalbuminemia		
Trastornos psiquiátricos		ansiedad, depresión, estado confusional	sueños anormales, delirio	
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia, cefalea, mareos	accidente cerebrovascular, neuropatía periférica, parestesia, ageusia, temblor	ataxia, alteraciones de la atención, encefalopatía hepática, pérdida de conocimiento, alteración del habla, síndrome de encefalopatía posterior reversible	
Trastornos oculares		visión borrosa	catarata, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		dolor de oído, acúfenos	hipoacusia	
Trastornos cardiacos		fibrilación auricular	angina pectoris, taquicardia supraventricular	infarto de miocardio
Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión, trombosis venosa, palidez, frío periférico	trombosis arterial	



<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>No conocida</b>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, dolor orofaríngeo	fístula no gastrointestinal (tráquea, neumomediastino, traqueoesofágica), embolismo pulmonar, hemorragia del tracto respiratorio (pulmonar, bronquial, traqueal), neumonía por aspiración	atelectasia, edema faríngeo, neumonitis	
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náusea, estomatitis, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, disfagia, glosodinia	perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, hemorroides, fisura anal, inflamación anal, queilitis	fístula gastrointestinal, esofagitis	
Trastornos hepatobiliares		colecistitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, cambios de color del pelo, erupción cutánea, piel seca, alopecia, eritema	hiperqueratosis, acné, ampolla, crecimiento del pelo anormal, exfoliación cutánea, hipopigmentación cutánea	úlceras cutáneas, telangiectasia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia, espasmos musculares	dolor torácico musculoesquelético, osteonecrosis del maxilar	rabdomiolisis	
Trastornos renales y urinarios		proteinuria, disuria, hematuria	insuficiencia renal aguda	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			amenorrea, hemorragia vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia	alteración de la cicatrización de heridas, escalofríos, edema facial	quiste, dolor facial, edema localizado	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	No conocida
Exploraciones complementarias	disminución de peso, aumento de ALT, AST y ALP séricas, aumento de LDH sanguínea, aumento de TSH sanguínea, linfocitopenia, neutrocitopenia, trombocitopenia	aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre	reducción del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento del recuento de eosinófilos, aumento del recuento de plaquetas	

#### 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). 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.

#### 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: L01XE26

#### 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.

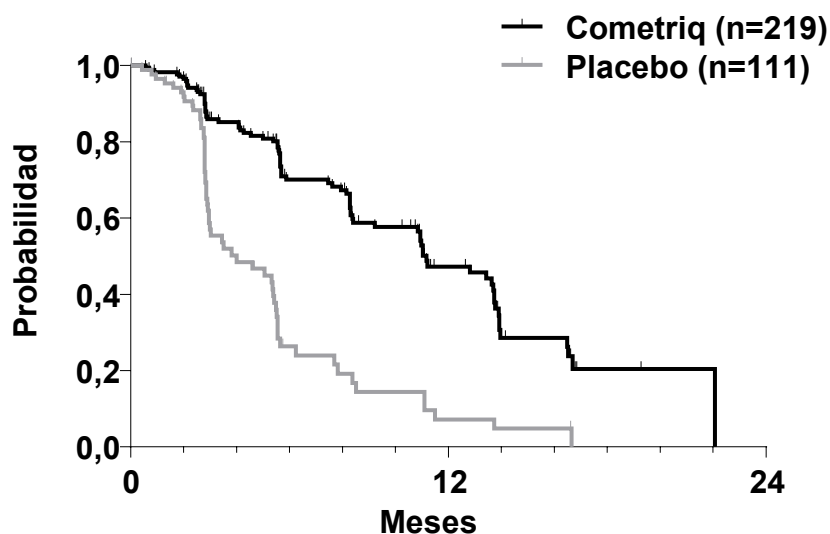
#### Datos clínicos en cáncer medular de tiroides

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) irreseccable, 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 angiogénesis), 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.

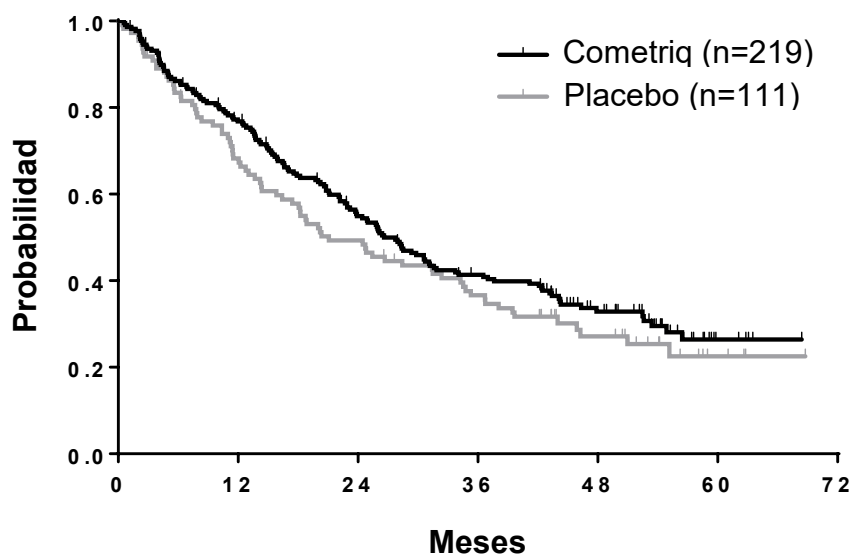
**Figura 1: Curva Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión**



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**

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

<sup>a</sup> Respuesta = RC + RP

<sup>b</sup> Tasa de control de la enfermedad = EE + TRG

<sup>c</sup> Incluye a los pacientes evaluables en cuanto a la respuesta

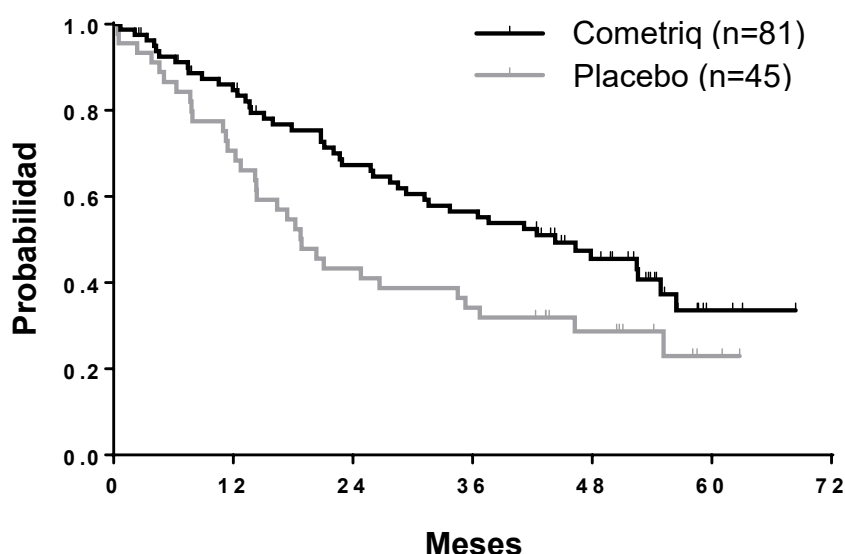
#### Estado mutacional del RET

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**



#### 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).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **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.

### 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-<sup>14</sup>C 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 dos opciones siguientes:

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:

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/1/13/890/002 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/1/13/890/005 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: 8 enero 2018

## **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**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

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

## **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 informes periódicos de seguridad 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 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).

## **E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p data-bbox="177 194 1177 255">Un estudio de comparación de dosis (XL-184-401) (140 mg comparado con 60 mg) en 112 pacientes con carcinoma medular de tiroides esporádico o hereditario.</p> <p data-bbox="177 293 1177 421">Los pacientes con ambas formas esporádica y hereditaria de CMT podrán participar en el estudio. Deben obtenerse muestras tumorales nuevas del foco metastásico más reciente para realizar un análisis genético del tumor en pacientes reclutados en el estudio de comparación de dosis.</p> <p data-bbox="177 427 1177 824">Las muestras se someterán a una evaluación exhaustiva para detectar mutaciones de los genes RET y RAS. Las muestras de tejido tumoral se someterán inicialmente a una evaluación histológica, enriquecimiento manual del tumor y aislamiento del ADN. La calidad de las muestras de ADN resultantes se evaluará mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) y mediante secuenciación de Sanger para RET M918T. Se solicitará una muestra de sustitución en caso de que la muestra original fracase durante las pruebas de calidad PCR o la prueba de secuenciación de Sanger. Se realizará secuenciación de próxima generación de axones 10, 11 y 13-16 de genes RET, que cubre la gran mayoría de mutaciones RET conocidas. Además, las muestras se evaluarán para detectar mutaciones en puntos calientes de genes RAS (genes HRAS, KRAS y NRAS).</p> <p data-bbox="177 862 1177 1023">Se exigirán evaluaciones PK de todos los sujetos (ambos grupos de dosis). Los resultados se utilizarán para evaluar la exposición a cabozantinib a los niveles de dosis de 60 y 140 mg y caracterizar con mayor detalle los modelos PK de población y las relaciones de respuesta a la exposición de cabozantinib y posibles metabolitos en esta población.</p>	<p data-bbox="1182 194 1417 255">30 de septiembre de 2020</p>

**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 RECUADRO AZUL)**

**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<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

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 RECUADRO AZUL)**

**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**

## 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 RECUADRO AZUL)**

**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<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

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 RECUADRO AZUL)**

**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**

## 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 RECUADRO AZUL)**

**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<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

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 RECUADRO AZUL)**

#### **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**

## **B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el paciente

### COMETRIQ 20 mg cápsulas duras COMETRIQ 80 mg cápsulas duras (S)-malato de cabozantinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**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

COMETRIQ 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.

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 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 cardiaco, tiene un ritmo cardiaco lento, tiene problemas de corazón o tiene problemas con los niveles de calcio, potasio o magnesio en la sangre.
- Si padece una enfermedad grave de hígado o de riñón.

**Awise 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 y ranolazina
- Esteroides que se usan para reducir la inflamación o tratar distintas enfermedades del sistema inmunitario
- 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
- Medicamentos para tratar la tensión arterial alta u otras enfermedades de corazón, como aliskiren, ambrisentrán, dabigatrán etexilato, 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**

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. 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.

## **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.

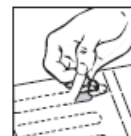
Cada día debe tomar todas las cápsulas de una fila. En la sección 6, más adelante, encontrará más información sobre las tiras de blísters, cuántas cápsulas debe tomar y el número total de cápsulas que contiene cada tira. Para ayudarle a recordar las dosis, escriba la fecha en la que tome su primera dosis

en el espacio reservado a tal efecto junto a las cápsulas. Para retirar las cápsulas correspondientes a la dosis:

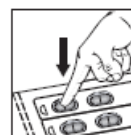
1. Apriete la pestaña.



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.

#### **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 leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). El SLPR es poco frecuente (afecta a menos de una de cada 100 personas).

## 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
- 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)
- Dolor en las articulaciones, espasmos musculares
- Inflamación de las glándulas linfáticas

### 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 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
- 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
- Desgarro, perforación o hemorragia en el estómago o el intestino, inflamación o desgarro del ano, hemorragia en los pulmones o la tráquea (vías respiratorias)
- 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 las venas 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

**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.
- Desgarro o conexión anormal del tejido del sistema digestivo, cuyos síntomas pueden incluir dolor de estómago grave o persistente
- 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
- Coágulos de sangre en las arterias
- 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) o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), cuyos síntomas son, entre otros, ataques convulsivos, dolores de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse

No conocida (frecuencia desconocida)

- Ataque al corazón

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

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

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

Las cápsulas 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:



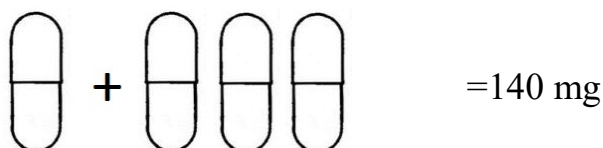
Tres cápsulas grises de 20 mg.

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 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 UK Packaging Limited  
Lancaster Way  
Wingates Industrial Park  
Westhoughton  
Bolton  
Lancashire  
BL5 3XX  
Reino Unido

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

#### **Italia**

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

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

#### **Latvija**

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

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

#### **Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
T. Narbuto 5, LT-08105 Vilnius  
Tel. + 370 700 33305

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

#### **Magyarország**



**Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB**

Kista Science Tower  
Färögatan 33  
SE- 164 51 Kista  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

**Deutschland, Österreich**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen EΠE

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

**España**

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

**France, Hrvatska, Slovenija**

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

**Ireland**

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

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Alameda Fernão Lopes, nº 16-11º  
Miraflores P-1495 - 190 Algés  
Portugal  
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

**Slovenská republika**

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

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

**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>.