

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg, gélules
COMETRIQ 80 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg ou 80 mg de cabozantinib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules sont de couleur grise et « XL184 20 mg » est imprimé en noir sur le corps de la gélule. La gélule contient une poudre de blanc-cassé à blanc.

Les gélules sont de couleur orange et « XL184 80mg » est imprimé en noir sur le corps de la gélule. La gélule contient une poudre de blanc-cassé à blanc.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

COMETRIQ est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte.

Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel (voir informations importantes à la rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience de l'administration des médicaments anticancéreux.

Posologie

Les gélules de COMETRIQ (cabozantinib) et les comprimés de CABOMETYX (cabozantinib) ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables (voir rubrique 5.2).

La dose recommandée de COMETRIQ est de 140 mg une fois par jour, prise sous la forme d'une gélule orange de 80 mg et de trois gélules grises de 20 mg. Le traitement sera poursuivi aussi longtemps qu'il existe un bénéfice pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable.

Compte-tenu de la toxicité du cabozantinib, une surveillance rapprochée des patients traités doit être mise en place au cours des huit premières semaines de traitement afin de pouvoir procéder si nécessaire, aux adaptations de la posologie (voir rubrique 4.4).

Une interruption temporaire de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être justifiées en fonction de l'évaluation individuelle de la tolérance.

En cas de toxicité de grade 3 ou d'une toxicité de grade 2 intolérable, évaluée selon les Critères de Terminologie Standards pour les Evénements Indésirables (CTCAE : Common Terminology Criteria for

Adverse Events) la dose quotidienne de 140 mg sera réduite à 100 mg par jour prise sous la forme d'une gélule orange de 80 mg et d'une gélule grise de 20 mg et, ensuite, à 60 mg par jour, sous forme de trois gélules grises de 20 mg.

Des réductions de la dose sont recommandées pour des événements qui, s'ils persistent, pourraient devenir graves ou intolérables.

Les événements indésirables peuvent survenir de façon précoce (hypocalcémie, hypokaliémie, thrombocytopénie, hypertension, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES), affections gastro-intestinales (GI), (douleurs abdominales ou buccales, inflammation des muqueuses, constipation, diarrhée, vomissements) ou retardée (fistule gastro-intestinale). La survenue retardée des événements indésirables est probablement en relation avec une accumulation de cabozantinib. Il est donc indispensable de mettre en place une surveillance rapprochée des patients traités, au cours des huit premières semaines de traitement.

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

Médicaments concomitants

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

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

Populations particulières de patients

Sujet âgé

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez les patients âgés (≥ 65 ans)

Toutefois, une tendance à l'augmentation du taux d'EIG a été observée chez des sujets âgés de 75 ans et davantage.

Race

Il y a peu d'expérience avec le cabozantinib chez les patients non caucasiens.

Insuffisance rénale

Le cabozantinib doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

L'utilisation du cabozantinib n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave étant donné que la sécurité et l'efficacité du cabozantinib n'ont pas été établies dans cette population.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose de cabozantinib recommandée est de 60 mg une fois par jour. Il est recommandé de surveiller attentivement la tolérance générale chez ces patients (voir rubrique 5.2) car une adaptation de la dose ou une interruption du traitement peuvent être nécessaires.

L'utilisation du cabozantinib n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave étant donné que la sécurité et l'efficacité du cabozantinib n'ont pas été établies dans cette population.

Insuffisance cardiaque

Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Aucune recommandation spécifique de dose n'a été faite.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

COMETRIQ est administré par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières, sans les ouvrir. Les patients doivent être informés de la nécessité de ne rien manger au moins 2 heures avant la prise de COMETRIQ et jusqu'à 1 heure après la prise.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réductions de dose et des interruptions de dose ont été effectuées respectivement chez 79 % et 72 % des patients traités par cabozantinib dans l'étude clinique pivot. Deux réductions de dose ont été nécessaires chez 41 % des patients. Le temps médian avant la première réduction de dose était de 43 jours et avant la première interruption de dose, de 33 jours. Il est donc recommandé de suivre attentivement les patients au cours des huit premières semaines de la thérapie (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité

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

Perforations, fistules et abcès intra-abdominaux

De graves perforations et fistules gastro-intestinales (GI), parfois fatales, et des abcès intra-abdominaux ont été observés avec le cabozantinib. Les patients qui ont récemment eu une radiothérapie, qui souffrent de maladies intestinales inflammatoires (par ex. maladie de Crohn, colite ulcéraire, péritonite ou diverticulite) ou d'une infiltration tumorale de la trachée ou des bronches ou de l'œsophage, qui ont des complications résultant d'une chirurgie GI antérieure (particulièrement quand elle est associée à une guérison tardive ou incomplète) ou ont des complications dues à une radiothérapie antérieure de la cavité thoracique (y compris le médiastin), doivent être attentivement évalués avant d'initier une thérapie par cabozantinib et, par la suite, doivent être surveillés de près pour détecter les symptômes éventuels de perforations et de fistules. Les fistules non GI doivent être exclues, selon le cas, en cas d'apparition d'une mucosité après le début de la thérapie. Cabozantinib sera arrêté chez les patients qui présentent perforation GI ou une GI ou fistule non GI.

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques veineux (incluant des embolies pulmonaires) et des événements thromboemboliques artériels, parfois fatals ont été observés avec le cabozantinib. Le Cabozantinib doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de ces événements ou qui ont des antécédents de ceux-ci. Cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique artérielle.

Hémorragies

Des hémorragies sévères parfois fatales ont été observées avec le cabozantinib. Les patients chez lesquels il y a une évidence d'implication de la trachée ou des bronches par une tumeur ou qui ont des antécédents d'hémoptysie avant le commencement du traitement, doivent être soigneusement évalués avant d'amorcer

la thérapie par cabozantinib. Cabozantinib ne doit pas être administré aux patients avec des hémorragies graves ou une hémoptysie récente.

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration de cabozantinib, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

Troubles gastro-intestinaux (GI)

Parmi les effets indésirables GI les plus fréquents, ont été rapportés : diarrhée, nausées/vomissements, appétit diminué et stomatite/douleur buccale (voir rubrique 4.8). Une prise en charge médicale rapide, incluant des soins de support à base d'antiémétiques, d'anti diarrhéiques ou d'antiacides, doit être instaurée pour prévenir l'apparition d'une déshydratation, de déséquilibres électrolytiques et d'une perte de poids. Une interruption ou une réduction de la dose, ou un arrêt définitif du cabozantinib doit être envisagé en cas d'effets indésirables GI significatifs persistants ou récurrents (voir rubrique 4.2).

Complications des plaies

Des complications des plaies ont été observées avec le cabozantinib. Dans la mesure du possible, le traitement par cabozantinib doit être arrêté au moins 28 jours avant une chirurgie programmée, y compris une chirurgie dentaire ou des soins dentaires invasifs. La décision de réinstaurer la thérapie par cabozantinib après la chirurgie doit être basée sur le jugement clinique d'une cicatrisation adéquate des plaies. Cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui présentent des complications de cicatrisation nécessitant une intervention médicale.

Hypertension

Des cas d'hypertension, incluant une crise aiguë d'hypertension, ont été observés avec le cabozantinib. La tension artérielle doit être correctement contrôlée avant l'instauration du traitement par le cabozantinib. Après l'initiation du cabozantinib, la tension artérielle doit être surveillée précocement et régulièrement, et traitée si nécessaire par un traitement antihypertenseur approprié. Si l'hypertension persiste malgré le traitement antihypertenseur, le traitement par cabozantinib doit être arrêté jusqu'à ce que la tension artérielle soit contrôlée, après quoi, le traitement par le cabozantinib peut être repris à dose réduite. Le cabozantinib doit être arrêté en cas d'hypertension sévère et persistante, malgré un traitement antihypertenseur et une réduction de la dose de cabozantinib. En cas de crise aiguë d'hypertension, le traitement par cabozantinib doit être arrêté.

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été observés avec le cabozantinib. Un examen de la cavité buccale doit être effectué avant l'initiation du cabozantinib et régulièrement pendant le traitement par le cabozantinib. La pratique des règles d'hygiène bucco-dentaire doit être recommandée aux patients. Dans la mesure du possible, le traitement par le cabozantinib doit être suspendu au moins 28 jours avant une chirurgie dentaire programmée ou des soins dentaires invasifs. La prudence s'impose chez les patients recevant des produits associés à des ONM, tels les bisphosphonates. Le traitement par le cabozantinib doit être interrompu chez les patients qui développent une ONM.

Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES)

Le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES) a été observé avec le cabozantinib. Quand le syndrome de PPES est grave, il faut envisager l'arrêt du traitement par cabozantinib. Le cabozantinib sera recommencé à une dose plus faible quand la PPES s'est stabilisée au grade 1.

Protéinurie

La protéinurie a été observée avec le cabozantinib. Les urines doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par cabozantinib pour détecter la présence de protéines. Cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un syndrome néphrotique.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

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

Prolongation de l'intervalle QT

Cabozantinib doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents de prolongation de l'intervalle QT, les patients qui prennent des anti-arythmiques ou les patients avec une maladie cardiaque préexistante pertinente, une bradycardie ou des perturbations électrolytiques. Quand le cabozantinib est utilisé, une surveillance périodique par ECG et taux d'électrolytes (calcium sérique, potassium et magnésium) doit être envisagée pendant le traitement. Un traitement concomitant avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, qui peut augmenter la concentration plasmatique en cabozantinib, sera utilisé avec prudence.

Inducteurs et inhibiteurs de CYP3A4

Le cabozantinib est un substrat du CYP3A4. L'administration concurrente de cabozantinib avec le puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, a entraîné une augmentation de l'exposition plasmatique du cabozantinib. La prudence est nécessaire quand le cabozantinib est administré avec des agents qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'administration concurrente du cabozantinib avec le puissant inducteur du CYP3A4, la rifampicine, a entraîné une diminution de l'exposition plasmatique du cabozantinib. Il faut donc éviter une administration chronique d'agents qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4 en même temps que le cabozantinib (voir rubriques 4.2 et 4.5)

Substrats de la P-glycoprotéine

Le cabozantinib était un inhibiteur (CI₅₀ = 7,0 µM), mais pas un substrat, des activités de transport de la P-glycoprotéine (P-gp) dans un système de dosage bi-directionnel utilisant les cellules MDCK- MDR1. Il est donc possible que le cabozantinib ait le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Les sujets doivent être informés d'agir avec prudence quant à la prise de substrats de la P-gp (par ex. fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran étexilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) pendant qu'ils sont sous cabozantinib.

Inhibiteurs de la MRP2

L'administration des inhibiteurs de la MRP2 peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de cabozantinib. L'utilisation concomitante des inhibiteurs de la MRP2 (par ex. cyclosporine, efavirenz, emtricitabine) doit donc être abordée avec prudence.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Effet des autres médicaments sur le cabozantinib

Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4

L'administration du puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole (400 mg par jour pendant 27 jours) à des volontaires sains a diminué la clairance du cabozantinib (de 29 %) et augmenté l'exposition plasmatique d'une dose unique de cabozantinib (ASC) de 38 %. Donc la co-administration de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse) avec le cabozantinib doit être abordée avec prudence.

L'administration du puissant inducteur du CYP3A4, la rifampicine (600 mg par jour pendant 31 jours) à des volontaires sains a augmenté la clairance du cabozantinib (de 4,3 fois) et diminué l'exposition plasmatique d'une dose unique de cabozantinib (ASC) de 77 %. Il faut donc éviter la co-administration chronique de puissants inducteurs du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis [*Hypericum perforatum*]) avec le cabozantinib.

Agents modifiant le pH gastrique

La co-administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), ésomeprazole (40 mg quotidiennement pendant 6 jours), avec une seule dose de 100 mg de cabozantinib à des volontaires en bonne santé n'a abouti à aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au cabozantinib plasmatique (ASC). Aucune adaptation n'est indiquée quand des agents modifiant le pH gastrique (à savoir, IPP, antagonistes du récepteur H2 et antiacides) sont co-administrés avec le cabozantinib.

Inhibiteurs de la MRP2

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

Agents chélateurs des sels biliaires

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

Effet du cabozantinib sur les autres médicaments

L'effet du cabozantinib sur la pharmacocinétique des stéroïdes contraceptifs n'a pas été investigué. Étant donné qu'un effet contraceptif inchangé ne peut pas être garanti, une méthode supplémentaire de contraception, telle une méthode barrière, est recommandée.

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

Substrats de la P-glycoprotéine

Le cabozantinib était un inhibiteur (CI50 = 7,0 µM), mais pas un substrat, des activités de transport de la P-glycoprotéine (P-gp) dans un système de dosage bi-directionnel utilisant les cellules MDCK-MDR1. Il est donc possible que le cabozantinib ait le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Les sujets doivent être informés d'agir avec prudence quant à la prise de substrats de la P-gp (par ex. fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran étexilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) pendant qu'ils sont sous cabozantinib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes capables de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes capables de procréer doivent être informées d'éviter une grossesse pendant qu'elles sont sous cabozantinib. Les partenaires de sexe féminin des patients masculins qui sont sous cabozantinib doivent également éviter une grossesse. Des méthodes efficaces de contraception doivent être utilisées par les patients masculins et féminins et par leurs partenaires pendant la thérapie et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement. Étant donné que les contraceptifs oraux peuvent éventuellement ne pas être considérés comme « méthode efficace de contraception », ils doivent être utilisés avec une autre méthode, telle une méthode barrière (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il n'y a aucune étude chez les femmes enceintes qui utilisent le cabozantinib. Des études sur des animaux ont démontré des effets embryo-fœtaux et tératogènes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Cabozantinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement par cabozantinib.

Allaitement

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

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité humaine. D'après des résultats de sécurité non cliniques, la fertilité masculine et féminine pourrait être compromise par le traitement sous cabozantinib (voir rubrique 5.3). Il est recommandé aux hommes et aux femmes de demander conseil et de tenir compte de la protection de la fertilité avant un traitement.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves les plus fréquents associés au cabozantinib sont la pneumonie, l'inflammation des muqueuses, l'hypocalcémie, la dysphagie, la déshydratation, l'embolie pulmonaire et l'hypertension. Les effets indésirables graves les plus fréquents de tout grade (éprouvés par au moins 20 % des patients) incluaient la diarrhée, la PPES, la perte de poids, la perte d'appétit, les nausées, la fatigue, la dysgueusie, les changements de couleur des cheveux, l'hypertension, la stomatite, la constipation, les vomissements, l'inflammation des muqueuses, l'asthénie et la dysphonie.

Les anomalies biologiques les plus fréquentes étaient l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT), l'augmentation de l'alkaline phosphatase (ALP), la lymphopénie, l'hypocalcémie, la neutropénie, la thrombocytopénie, l'hypophosphatémie, l'hyperbilirubinémie, l'hypomagnésémie et l'hypokaliémie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont mentionnés dans le Tableau 1 conformément à la classe de systèmes d'organes MedDRA et aux catégories de fréquence. Les fréquences sont basées sur tous les grades et définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre d'intensité décroissante.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec le cabozantinib

Infections et infestations	
Fréquent	abcès* (y compris viscéral, cutané, dentaire), pneumonie, folliculite, infection fongique (y compris cutanée, buccale, génitale)
Peu fréquent	aspergillome
Affections endocriniennes	
Fréquent	hypothyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	appétit diminué, hypocalcémie ^c , hypokaliémie ^c , hypomagnésémie ^c
Fréquent	déshydratation*, hypoalbumémie ^c , hyperbilirubinémie ^d , hypophosphatémie ^c
Affections psychiatriques	
Fréquent	anxiété, dépression, état de confusion
Peu fréquent	rêves anormaux, délire

Affections du système nerveux	
Très fréquent	dysgueusie, céphalée, étourdissements
Fréquent	accident vasculaire cérébral*, neuropathie périphérique, paresthésie, agueusie, tremblements
Peu fréquent	ataxie, troubles de l'attention, encéphalopathie hépatique, perte de connaissance, trouble de la parole, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible*
Affections oculaires	
Fréquent	vision trouble
Peu fréquent	cataracte, conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	douleur auriculaire, acouphène
Peu fréquent	hypercousie
Affections cardiaques	
Fréquent	fibrillation auriculaire
Peu fréquent	angine de poitrine, tachycardie supraventriculaire
Fréquence indéterminée	infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Très fréquent	hypertension* ^f
Fréquent	hypotension ^g , thrombose veineuse profonde*, thrombose veineuse*, thrombose artérielle*, pâleur, froideur des extrémités
Peu fréquent	crise aiguë d'hypertension ^h
Fréquence indéterminée	anévrismes et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	dysphonie, douleurs oropharyngées
Fréquent	fistule non gastro-intestinale* (y compris trachéale, du pneumomédiastin, trachéo-oesophagienne), embolie pulmonaire*, hémorragie des voies respiratoires* (y compris pulmonaire, bronchique, trachéale), pneumonie par aspiration
Peu fréquent	atélectasie, œdème du pharynx, pneumonite, pneumothorax
Affections gastro- intestinales	
Très fréquent	diarrhée*, nausée*, stomatite, constipation, vomissements*, douleurs abdominales ^e , dyspepsie, dysphagie, glossodynie
Fréquent	perforation gastro-intestinale*, fistule gastro-intestinale*, hémorragie gastrointestinale*, pancréatite, hémorroïdes, fissure anale, inflammation anale, chéilite
Peu fréquent	œsophagite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	
Très fréquent	érythrodysesthésie palmo-plantaire*, changements de couleur des cheveux, rash, peau sèche, alopecie, érythème
Fréquent	hyperkératose, acné, ampoules, poussée de poils anormale, exfoliation cutanée, hypopigmentation cutanée
Peu fréquent	ulcération de la peau, télangiectasies
Fréquence indéterminée	vasculite cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	arthralgie, spasmes musculaires, douleur des extrémités
Fréquent	douleur musculosquelettique du thorax, ostéonécrose de la mâchoire*
Peu fréquent	rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	protéinurie*, dysurie, hématurie

Peu fréquent	insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	aménorrhée, hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie
Fréquent	retard de cicatrisation*, refroidissements, œdème de la face
Peu fréquent	kyste, douleur faciale, œdème localisé
Investigations	
Très fréquent	poids diminué, ALT, AST et ALP sériques augmentées, LDH sanguine augmentée, TSH dans le sang augmentée* ^d , thrombocytopenie ^a
Fréquent	créatinine sanguine augmentée, lymphopénie ^a , neutropénie ^a , lipase augmentée
Peu fréquent	temps de céphaline activée diminué, éosinophiles augmentés ^b , numération plaquettaire augmentée ^b

* Voir rubrique 4.8 Description des effets indésirables sélectionnés pour plus d'informations.

Les termes suivants ont été combinés pour définir la fréquence appropriée :

^a Paramètres hématologiques abaissés : lymphopénie et numération de lymphocytes diminuée ; neutropénie et neutrophiles diminués ; thrombocytopenie et numération plaquettaire diminuée.

^b Paramètres hématologiques élevés : éosinophiles augmentés et éosinophilie ; numération plaquettaire augmentée et thrombocytose.

^c Paramètres biochimiques abaissés : hypoalbuminémie et albumine sanguine diminuée ; hypocalcémie et calcium sanguin diminué ; hypokaliémie et potassium sanguin diminué ; hypomagnésémie et magnésium sanguin diminué ; hypophosphatémie et phosphore sanguin diminué.

^d Paramètres biochimiques élevés : hyperbilirubinémie et bilirubine sanguine augmentée ; hypothyroïdie et TSH sanguine augmentée.

^e Douleur abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.

^f Hypertension et pression artérielle augmentée.

^g Hypotension et pression artérielle diminuée.

^h Aucune crise aiguë d'hypertension n'a été rapportée dans les essais cliniques de Cometriq ; la fréquence est basée sur l'ensemble des données de cabozantinib (incluant les données de Cabometyx 60 mg, comprimé).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Une valeur de thyroïdostimuline (TSH) supérieure à la normale, après une première dose, a été observée chez 57 % des patients sous cabozantinib versus 19 % des patients sous placebo (indépendamment des valeurs de base). Quarante-vingt dix pour cent des patients du bras sous cabozantinib avaient eu une thyroïdectomie au préalable et 89 % prenaient des hormones thyroïdiennes avant la première dose.

Une augmentation à partir des valeurs de base, dans un intervalle QT corrigé par la méthode Fridericia (QTcF), de 10 - 15 ms le jour 29 (mais pas le jour 1) suite à l'initiation du traitement par cabozantinib (avec une dose de 140 mg qd) a été observée dans une étude clinique contrôlée chez des patients souffrant de cancer (voir rubrique 4.4). Cet effet n'a pas été associé à un changement de la forme morphologique de l'onde cardiaque ou de nouveaux rythmes. Aucun des sujets traités par cabozantinib ne présentait un QTcF >500 ms.

Veillez vous référer à la rubrique 4.4 pour des recommandations sur la surveillance et la prise en charge des événements indésirables suivants : perforations, fistules et abcès intra-abdominaux ; événements thromboemboliques ; hémorragie ; anévrismes et dissections artérielles ; troubles gastro-intestinaux ; complications des plaies ; hypertension ; ostéonécrose ; érythrodysesthésie palmo-plantaire ; protéinurie ; et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de traitement spécifique pour le surdosage par cabozantinib et les symptômes possibles de surdosage n'ont pas été établis.

Dans le cas d'un surdosage suspecté, le cabozantinib sera interrompu et des soins de soutien instaurés. Les paramètres métaboliques de laboratoire clinique doivent être relevés au moins une fois par semaine ou selon les besoins cliniques estimés appropriés afin d'évaluer toute tendance éventuelle de changement. Les effets indésirables associés au surdosage seront traités de manière symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine kinase, Code ATC : L01EX07

Mécanisme d'action

Le cabozantinib est une petite molécule qui inhibe plusieurs récepteurs de la tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale et l'angiogenèse, le remodelage osseux pathologique et l'évolution métastatique du cancer. Le cabozantinib a été évalué quant à son activité inhibitrice contre une série de kinases et a été identifié comme inhibiteur de MET (récepteur du facteur de croissance hépatocyttaire de nature protéique) et des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothéliale). En outre, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosine-kinases y compris RET, le récepteur de GAS6 (AXL), le récepteur du facteur des cellules souches (KIT) et la tyrosine kinase -3 ressemblant à (FLT3).

Effets pharmacodynamiques

Le cabozantinib présentait une inhibition de la croissance tumorale liée à la dose, une régression tumorale et/ou inhibait des métastases dans un vaste éventail de modèles tumoraux précliniques. L'efficacité du cabozantinib a été observée chez les patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde avec type sauvage ou mutant RET.

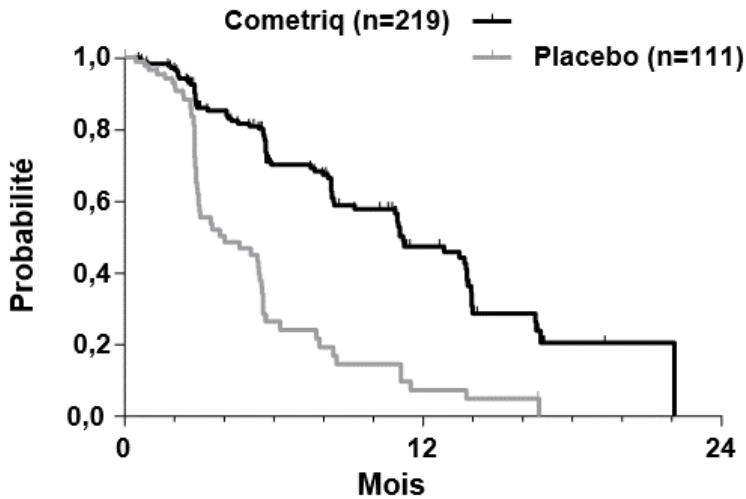
Données cliniques dans le cancer médullaire de la thyroïde

Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, comparant le cabozantinib (N = 219) au placebo (N = 111) a été conduite chez des patients atteints d'un MTC localement avancé non résécable ou métastatique et dont la progression radiographique de la maladie a été documentée au cours des 14 mois qui précèdent l'admission dans l'étude. L'objectif primaire était de comparer la survie sans progression (SSP-PFS) chez les patients sous cabozantinib versus les patients sous placebo. Les objectifs secondaires étaient de comparer le taux de réponse globale (TRG-ORR) et la survie globale (SG-OS). Un examen centralisé, indépendant, sous aveugle, des données d'imagerie a été utilisé pour l'évaluation de la SSP et du TRG. Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Le résultat de l'analyse de la SSP, basé sur les critères RECIST par relecture centralisée, a démontré une différence statistiquement significative de la durée de la SSP avec le cabozantinib versus le placebo : la durée médiane était de 11,2 mois pour les sujets du bras sous cabozantinib versus 4,0 mois pour les sujets du bras sous placebo (rapport de risque stratifié [HR] = 0,28 ; IC 95 % : 0,19, 0,40 ; $p < 0,0001$; Figure 1). Les résultats SSP étaient cohérents à travers tous les sous-groupes de base et démographiques évalués, y compris une thérapie antérieure par inhibiteurs de tyrosine kinase (qui peuvent avoir été formés d'agents ciblant des voies associées à l'anti-angiogenèse), le statut mutationnel RET (y compris des sujets enregistrés comme n'ayant pas de mutations RET), le statut de thérapie antérieure contre le cancer ou de radiothérapie ou l'existence de métastases osseuses.

Le TRG était de 27,9 % et de 0 % respectivement pour les sujets du bras sous cabozantinib et du bras sous placebo ($p < 0,0001$; Tableau 2). La durée médiane des réponses objectives était de 14,6 mois (IC 95 % : 11,1, 17,5) pour les sujets du bras sous cabozantinib.

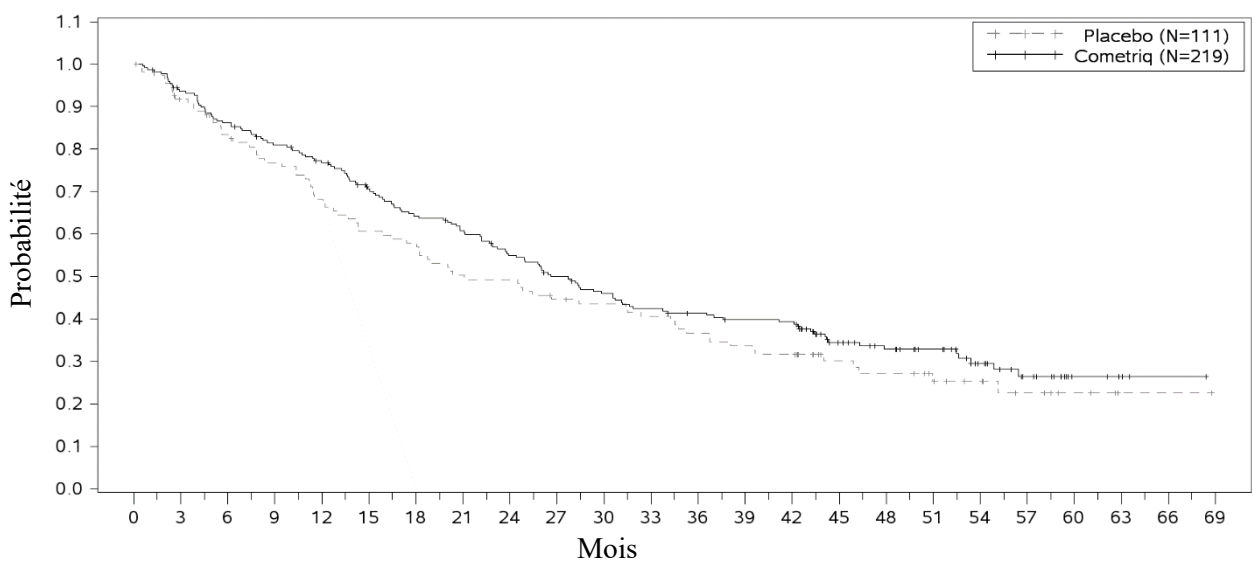
Figure 1 : Courbe Kaplan Meier de survie sans progression



Nombre de sujets à risque								
Mois	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

L'analyse finale de la SG a été conduite après que 218 événements (décès) se furent produits et affiche une tendance à l'augmentation de la survie médiane de 5,5 mois dans le bras sous cabozantinib moyenne (mois) 26,6 cabozantinib vs 21,1 placebo (HR = 0,85 [IC 95 % : 0,64, 1,12], $p = 0,2409$).

Figure 2 : Courbe de survie globale de Kaplan-Meier



Cometriq	219	202	186	173	162	145	132	124	111	100	91	84	80	76	75	49	40	34	23	14	5	3	1	0
Placebo	111	99	89	81	72	64	61	53	52	46	44	41	37	34	32	20	18	14	11	7	4	1	1	0

Tableau 2 : Résumé des résultats clés de l'efficacité

	Cabozantinib	Placebo
Survie médiane sans progression	11,2 mois	4,0 mois
	HR : 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001	
Survie médiane globale	26,6 mois	21,1 mois
	HR : 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Taux de réponse globale^a (IC 95 %)	27,9 % (21,9 %, 34,5 %)	0 %
	p <0,0001	
Durée de la réponse ; médiane (IC 95 %)	14,6 mois (11,1, 17,5)	S/O
Taux de contrôle de la maladie^b (IC 95 %)	55,3 % (48,3%, 62,2%)	13,5 % (7,6%, 21,6%)
Réponse de la calcitonine^a	47 % (49/104) ^c	3 % (1/40) ^c
Réponse CEA^a	33 % (47/143) ^c	2 % (1/55) ^c

^a Réponse = CR + PR

^b Taux de contrôle de la maladie = SD + ORR

^c Inclut les patients qui étaient évaluable pour la réponse

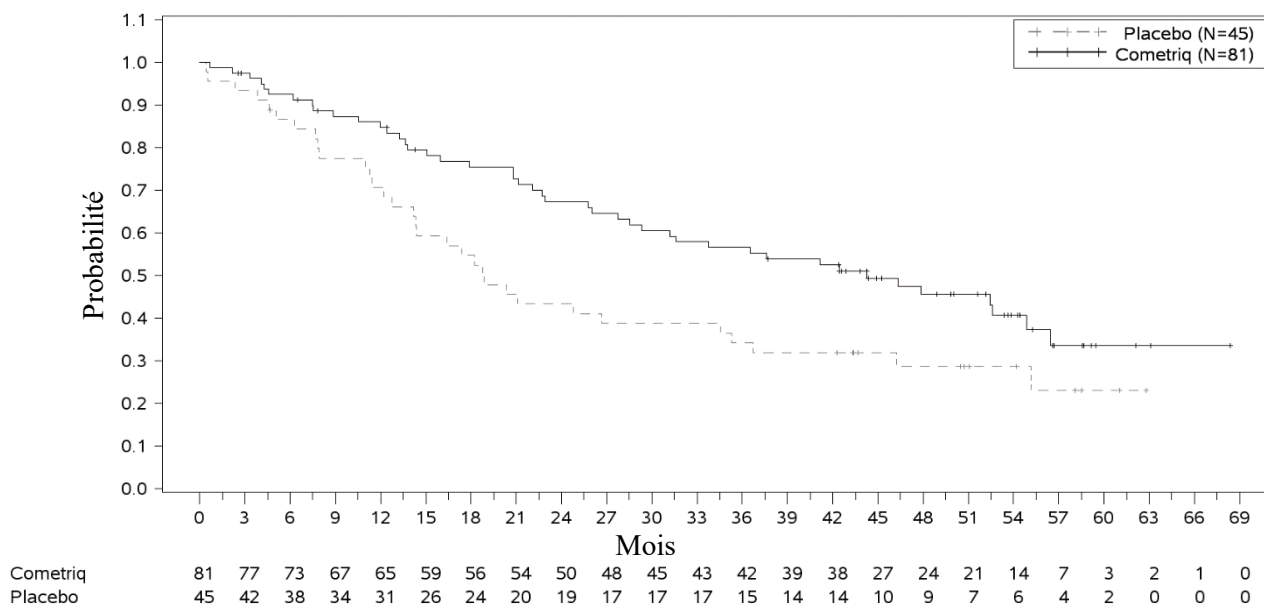
Statut de mutation *RET*

Le statut vis-à-vis de la mutation *RET* a pu être déterminé chez 215 patients : 78,6 % (n=169) ont été classés positifs pour la mutation *RET* (dont 126 pour la mutation M918T) et 21,4 % (n=46) classés négatifs pour la mutation *RET*. Chez 115 patients, le statut mutationnel *RET* n'a pas pu être déterminé. Une amélioration de la SSP a été observée dans le bras cabozantinib par rapport au bras placebo dans tous les sous-groupes (HR de 0,23, 0,53 et 0,30 pour les sous-groupes *RET* mutation-positifs, négatifs et inconnus, respectivement). Les taux de réponse objective mesurés dans ces sous-groupes étaient généralement cohérents avec les résultats de SSP, avec les sous-groupes *RET* mutation-positifs, négatifs et inconnus présentant respectivement des taux de réponse tumorale de 32 %, 22 % et de 25 %.

Une analyse génétique plus approfondie a montré qu'une petite proportion de patients hébergeait des mutations somatiques tumorales dans *HRAS*, *KRAS* ou *NRAS*. Ces patients (n=16) présentaient une prolongation significative de SSP (HR de 0,15) et un taux de réponse objective de 31 %. Les patients *RET* mutation-négatifs, sans évidence de mutation RAS (n=33) présentaient un bénéfice réduit de SSP sous cabozantinib (HR de 0,87) et un taux de réponse inférieur de 18 % comparé aux autres sous- groupes mutationnels.

Une amélioration significative de la SG a été observée chez les patients porteurs de la mutation *RET* M918T (n=81/219 bras cabozantinib) : 44,3 mois dans le bras cabozantinib vs 18,9 mois dans le bras placebo (HR = 0,60, p = 0,0255). Il n'a pas été observé d'amélioration de la SG chez les patients négatifs pour la mutation *RET* M918T ni chez ceux dont le statut mutationnel *RET* est inconnu.

Figure 3 : Analyse Kaplan-Meier de SG chez les patients avec mutation *RET* M918T



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec cabozantinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des tumeurs malignes solides (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration orale du cabozantinib, les concentrations plasmatiques maximales de cabozantinib sont atteintes entre 2 et 5 heures post-dose. Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps montrent un deuxième pic d'absorption environ 24 heures après l'administration, ce qui semble indiquer que le cabozantinib peut subir une recirculation entérohépatique.

L'administration quotidienne répétée de cabozantinib à 140 mg pendant 19 jours a entraîné une accumulation approximative moyenne de cabozantinib 4 à 5 fois supérieure (basée sur l'ASC) par rapport à l'administration d'une dose unique ; l'état stable est atteint vers le jour 15.

Un repas riche en graisses a augmenté modérément les valeurs C_{max} et ASC (respectivement 41 % et 57 %) par rapport à des conditions de jeûne chez les volontaires sains auxquels une seule dose de 140 mg de cabozantinib avait été administrée par voie orale. Il n'y a aucune information quant à l'effet précis de la nourriture quand elle prise 1 heure avant l'administration de cabozantinib.

La bioéquivalence n'a pas pu être démontrée entre les formes gélule et comprimé du cabozantinib après l'administration d'une dose unique de 140 mg chez des sujets sains. La C_{max} de la forme comprimé (CABOMETYX) était augmentée de 19% par rapport à celle de la forme gélule (COMETRIQ). Les AUC étaient similaires entre la forme comprimé (CABOMETYX) et la forme gélule (COMETRIQ) (différence <10%).

Distribution

Le cabozantinib est fortement lié aux protéines *in vitro* dans le plasma humain ($\geq 99,7\%$). D'après le modèle de population-pharmacocinétique (PK), le volume de distribution (V/F) est environ de 349 litres (SE : $\pm 2,73\%$). La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée.

Biotransformation

Le cabozantinib a été métabolisé *in vivo*. Quatre métabolites étaient présents dans le plasma à des expositions (ASC) supérieures à 10 % de produit-mère : oxyde XL184-N, produit de clivage d'amide XL184, sulfate monohydroxylé XL184 et sulfate 6-déméthyl, produit de clivage d'amide. Deux métabolites non conjugués (oxyde XL184-N et produit de clivage amide XL184t), qui possèdent <1 % de la puissance cible d'inhibition de la kinase du cabozantinib-mère, chacun représentant <10 % de l'exposition plasmatique totale liée au médicament.

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

Élimination

La demi-vie plasmatique terminale du cabozantinib dans des études de doses uniques chez des volontaires sains est de 120 heures environ. La clairance moyenne (CL/F) à l'état stable chez les patients atteints du cancer a été estimée comme étant de 4,4 l/h dans une analyse PK de population. Au cours d'une période de collecte de 48 heures, après une dose unique de ¹⁴C-cabozantinib à des volontaires sains, environ 81 % de la radioactivité totale administrée était de 54 % dans les fèces et 27 % dans les urines.

La pharmacocinétique dans des populations de patients spéciaux

Insuffisance rénale

Les résultats issus d'une étude chez des patients atteints d'insuffisance rénale indiquent que les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés pour le cabozantinib plasmatique, la C_{max} et ASC_{0-inf} étaient de 19 % et 30 % plus élevés chez les patients atteints de légère insuffisance rénale (IC 90 % pour une C_{max} de 91,60 % à 155,51 % ; ASC_{0-inf} de 98,79 % à 171,26 %) ainsi que de 2 % et 6-7 % plus élevés (IC 90 % pour une C_{max} de 78,64 % à 133,52 % ; ASC_{0-inf} de 79,61 % à 140,11 %), pour des patients atteints d'insuffisance rénale modérée comparés aux patients dont la fonction rénale était normale. Les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Les résultats issus d'une étude chez des patients atteints d'insuffisance hépatique indiquent que l'exposition (ASC_{0-inf}) augmentait respectivement de 81 % et de 63 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée (IC 90 % pour ASC_{0-inf} : de 121,44 % à 270,34 % pour l'insuffisance légère et de 107,37 % à 246,67 % pour l'insuffisance modérée). Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'ont pas été étudiés.

Race

Aucune donnée n'est disponible pour déterminer une différence de PK en fonction de la race.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Chez le rat et le chien, des études de toxicité avec doses répétées d'une durée maximale de 6 mois, les organes cibles pour la toxicité étaient l'appareil GI, la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes, les reins, les glandes surrénales et les tissus de l'appareil génital. Le niveau non observé des effets indésirables (NOAEL) pour ces résultats était inférieur au niveau de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

Le cabozantinib n'a démontré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans une batterie d'analyses de génotoxicité. Le potentiel cancérigène du cabozantinib a été évalué chez deux espèces : des souris

transgéniques rasH2 et des rats Sprague-Dawley. Dans l'étude de cancérogénèse à deux ans réalisée chez le rat, des effets néoplasiques liés au cabozantinib se sont manifestés, par une augmentation de l'incidence de phéochromocytomes bénins, seuls ou associés à des phéochromocytomes malins/complexes de la médullo-surrénale, observés dans les deux sexes à des niveaux d'exposition bien inférieurs au niveau d'exposition attendu chez l'homme. La pertinence clinique des lésions néoplasiques observées chez le rat est incertaine mais sans doute faible.

Le cabozantinib ne s'est pas montré cancérigène dans le modèle murin rasH2 avec une exposition légèrement supérieure à l'exposition thérapeutique destinée à l'humain.

Des études de fertilité chez le rat ont démontré une fertilité réduite de la fertilité chez le mâle et la femelle. De plus, une hypospermatogénèse a été observée chez les chiens mâles à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

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

De jeunes rats (comparables à une population pédiatrique de >2 ans), auxquels le cabozantinib avait été administré, ont démontré des paramètres d'augmentation leucocytaire, de diminution de l'hématopoïèse, d'un système féminin de reproduction pubère/immature (sans ouverture vaginale retardée), d'anomalies dentaires, de diminution de la teneur minérale et de la densité de l'os, de la pigmentation du foie et de l'hyperplasie du canal biliaire. Les résultats observés sur l'utérus/les ovaires et la diminution de l'hématopoïèse se sont révélés transitoires, tandis que les effets sur les paramètres osseux et la pigmentation hépatique étaient persistants. L'évaluation chez les jeunes rats (comparables à une population pédiatrique de <2 ans) n'a pas été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Glycolate sodique d'amidon
Silice colloïdale anhydre
Acide stéarique

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Oxyde de fer noir (E172) (seulement pour les gélules de 20 mg)
Oxyde de fer rouge (E172) (seulement pour les gélules de 80 mg)
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PE/PCTFE-Al (doublées d'aluminium), emballées dans un étui secondaire thermoscellé.

Les plaquettes contiennent :

21 x 20 mg gélules (60 mg/jour pour une provision de 7 jours)

7 x 20 mg et 7 x 80 mg gélules (dose de 100 mg/jour pour une provision de 7 jours)

21 x 20 mg et 7 x 80 mg gélules (dose de 140 mg/jour pour une provision de 7 jours)

Plaquette de 28 jours contenant :

84 gélules (4 plaquettes de 21 x 20 mg) (60 mg/jour pour une provision de 28 jours)

56 gélules (4 plaquettes de 7 x 20 mg et 7 x 80 mg) (dose de 100 mg/jour pour une provision de 28 jours)

112 gélules (4 plaquettes de 21 x 20 mg et 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/jour pour une provision de 28 jours)

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg gélules (60 mg/jour pour une provision de 7 jours)

EU/1/13/890/002 7 gélules de 20 mg et 7 gélules de 80 mg (100 mg/jour pour une provision de 7 jours)

EU/1/13/890/003 21 gélules de 20 mg et 7 gélules de 80 mg (140 mg/jour pour une provision de 7 jours)

EU/1/13/890/004 84 gélules (4 plaquettes de 21 x 20 mg) (60 mg/jour pour une provision de 28 jours)

EU/1/13/890/005 56 gélules (4 plaquettes de 7 x 20 mg et de 7 x 80 mg) (100 mg/jour pour une provision de 28 jours)

EU/1/13/890/006 112 gélules (4 plaquettes de 21 x 20 mg et de 7 x 80 mg) (140 mg/jour pour une provision de 28 jours)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 mars 2014

Date du dernier renouvellement : 11 février 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

PLAQUETTE, dose de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg gélules
cabozantinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg of cabozantinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules
20 mg
60 mg Dose

Conditionnement pour la dose quotidienne de 60 mg
21 gélules de 20 mg (dose de 60 mg/jour pour une provision de 7 jours)
Chaque dose quotidienne de 60 mg contient trois gélules grises de 20 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.
La notice se trouve dans la pochette.

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

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

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

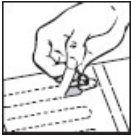
Mode d'administration

Prendre toutes les gélules d'une rangée chaque jour, sans nourriture (les patients doivent rester sans manger au moins pendant les 2 heures qui précèdent la prise des gélules et encore pendant une heure après celle-ci.).
Noter la date de la première dose.

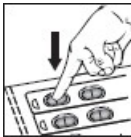
1. Appuyer sur la languette



2. Détacher la pellicule protectrice



3. Pousser la gélule à travers l'aluminium



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg

Dose de 60 mg/jour

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE POUR 28 JOURS, dose de 60 mg (Y COMPRIS LE CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg gélules
cabozantinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg of cabozantinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 mg Dose

Plaquette de 28 jours : 84 gélules (4 plaquettes de 21 gélules de 20 mg) pour la dose de 60 mg/jour pour une provision de 28 jours).

Chaque dose quotidienne de 60 mg contient trois gélules grises de 20 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Consulter les plaquettes individuelles pour le mode d'emploi.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/004 84 gélules (4 plaquettes de 21 gélules de 20 mg) (dose de 60 mg/jour pour une provision de 28 jours)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg

Dose de 60 mg/jour

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

PLAQUETTE DE 28 JOURS, dose de 60 mg (SANS LE CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg gélules
cabozantinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg of cabozantinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules
20 mg
60 mg Dose

21 gélules de 20 mg (dose de 60 mg/jour pour une provision de 7 jours). Le composant d'une plaquette de 28 jours ne peut être vendu séparément.

Conditionnement pour la dose quotidienne de 60 mg
Chaque dose quotidienne de 60 mg contient trois gélules grises de 20 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.
La notice se trouve dans la pochette.

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

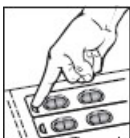
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Mode d'administration

Prendre toutes les gélules d'une rangée chaque jour, sans nourriture (les patients doivent rester sans manger au moins pendant les 2 heures qui précèdent la prise des gélules et encore pendant une heure après celle-ci.).
Noter la date de la première dose.

1. Appuyer sur la languette



2. Détacher la pellicule protectrice



3. Pousser la gélule à travers l'aluminium



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/004 84 gélules (4 plaquettes de 21 x 20 mg) (dose de 60 mg/jour pour une provision de 28 jours)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

PLAQUETTE, dose de 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg gélules
COMETRIQ 80 mg gélules
cabozantinib

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

Chaque gélule contient du (*S*)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg ou 80 mg of cabozantinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules

20 mg et 80 mg

100 mg Dose

Conditionnement pour la dose quotidienne de 100 mg

7 gélules de 20 mg et 7 gélules de 80 mg (dose de 100 mg/jour pour une provision de 7 jours).

Chaque dose quotidienne de 100 mg contient la combinaison d'une gélule grise de 20 mg et une gélule orange de 80 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage oral.

Lire la notice avant utilisation.

La notice se trouve dans la pochette.

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

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

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

Mode d'administration

Prendre toutes les gélules d'une rangée chaque jour, sans nourriture (les patients doivent rester sans manger au moins pendant les 2 heures qui précèdent la prise des gélules et encore pendant une heure après celle-ci.).

Noter la date de la première dose.

1. Appuyer sur la languette



2. Détacher la pellicule protectrice



3. Pousser la gélule à travers l'aluminium



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg

Dose de 100 mg/jour

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE POUR 28 JOURS, dose de 100 mg (Y COMPRIS LE CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg gélules
COMETRIQ 80 mg gélules
cabozantinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg ou 80 mg of cabozantinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 mg Dose

Plaquette de 28 jours : 56 gélules (4 plaquettes de 7 gélules de 20 mg et de 7 gélules de 80 mg) pour la dose de 100 mg/jour pour une provision de 28 jours.

Chaque dose quotidienne de 100 mg contient la combinaison d'une gélule grise de 20 mg et une gélule orange de 80 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Consulter les plaquettes individuelles pour le mode d'emploi.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/005 56 gélules (4 plaquettes de 7 x 20 mg et de 7 x 80 mg) (dose de 100 mg/jour pour une provision de 28 jours)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

Dose de 100 mg/jour

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

PLAQUETTE DE 28 JOURS, dose de 100 mg (SANS LE CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg gélules
COMETRIQ 80 mg gélules
cabozantinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg of cabozantinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules
20 mg et 80 mg
100 mg Dose

7 gélules de 20 mg et 7 gélules de 80 mg (dose de 100 mg/jour pour une provision de 7 jours). Le composant d'une plaquette de 28 jours ne peut être vendu séparément.

Conditionnement pour la dose quotidienne de 100 mg
Chaque dose quotidienne de 100 mg contient la combinaison d'une gélule grise de 20 mg et une gélule orange de 80 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.
La notice se trouve dans la pochette.

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

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

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

Mode d'administration
Prendre toutes les gélules d'une rangée chaque jour, sans nourriture (les patients doivent rester sans manger au moins pendant les 2 heures qui précèdent la prise des gélules et encore pendant une heure après celle-ci.).
Noter la date de la première dose.

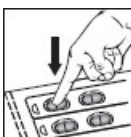
1. Appuyer sur la languette



2. Détacher la pellicule protectrice



3. Pousser la gélule à travers l'aluminium



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/005 56 gélules (4 plaquettes de 7 x 20 mg et 7 x 80 mg) (dose de 100 mg/jour pour une provision de 28 jours)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

PLAQUETTE, dose de 140 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg gélules
COMETRIQ 80 mg gélules
cabozantinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg ou 80 mg of cabozantinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules
20 mg et 80 mg
140 mg Dose

Conditionnement pour la dose quotidienne de 140 mg
21 gélules de 20 mg et 7 gélules de 80 mg (dose de 140 mg/jour pour une provision de 7 jours) Chaque dose quotidienne de 140 mg contient la combinaison de trois gélules grises de 20 mg et une gélule orange de 80 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.
La notice se trouve dans la pochette.

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

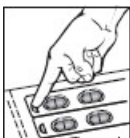
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Mode d'administration

Prendre toutes les gélules d'une rangée chaque jour, sans nourriture (les patients doivent rester sans manger au moins pendant les 2 heures qui précèdent la prise des gélules et encore pendant une heure après celle-ci.).
Noter la date de la première dose.

1. Appuyer sur la languette



2. Détacher la pellicule protectrice



3. Pousser la gélule à travers l'aluminium



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg

Dose de 140 mg/jour

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE POUR 28 JOURS, dose de 140 mg (Y
COMPRIS LE CADRE BLEU)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg gélules
COMETRIQ 80 mg gélules
cabozantinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg ou 80 mg of cabozantinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

140 mg Dose

Plaquette de 28 jours : 112 gélules (4 plaquettes de 21 gélules de 20 mg et de 7 gélules de 80 mg) pour la dose de 140 mg/jour pour une provision de 28 jours.

Chaque dose quotidienne de 140 mg contient la combinaison de trois gélules grises de 20 mg et une gélule orange de 80 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Consulter les plaquettes individuelles pour le mode d'emploi.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/006 112 gélules (4 plaquettes de 21 x 20 mg et de 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/jour pour une provision de 28 jours)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

Dose de 140 mg/jour

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

PLAQUETTE DE 28 JOURS, dose de 140 mg (SANS LE CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMETRIQ 20 mg gélules
COMETRIQ 80 mg gélules
cabozantinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg of cabozantinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules
20 mg et 80 mg
140 mg Dose

21 gélules de 20 mg et 7 gélules de 80 mg (dose de 140 mg/jour pour une provision de 7 jours). Le composant d'une plaquette de 28 jours ne peut être vendu séparément.

Conditionnement pour la dose quotidienne de 140 mg
Chaque dose quotidienne de 140 mg contient la combinaison de trois gélules grises de 20 mg et une gélule orange de 80 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.
La notice se trouve dans la pochette.

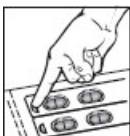
6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

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

Mode d'administration
Prendre toutes les gélules d'une rangée chaque jour, sans nourriture (les patients doivent rester sans manger au moins pendant les 2 heures qui précèdent la prise des gélules et encore pendant une heure après celle-ci.).
Noter la date de la première dose.

1. Appuyer sur la languette



2. Détacher la pellicule protectrice



3. Pousser la gélule à travers l'aluminium



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/890/006 112 gélules (4 plaquettes de 21 x 20 mg et 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/jour pour une provision de 28 jours)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : Information du patient

COMETRIQ 20 mg gélules
COMETRIQ 80 mg gélules
cabozantinib

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

COMETRIQ est un médicament contre le cancer contenant une substance active, le (S)-malate de cabozantinib. C'est un médicament utilisé pour traiter le cancer médullaire de la thyroïde, type rare de cancer de la thyroïde, qui ne peut être éliminé par chirurgie ou qui s'est propagé à travers d'autres parties du corps.

Comment fonctionne COMETRIQ

COMETRIQ bloque l'action des protéines appelées récepteurs à tyrosine kinase (RTK), qui sont impliquées dans la croissance des cellules et le développement de nouveaux vaisseaux sanguins qui les alimentent. Ces protéines peuvent être présentes en grandes quantités dans les cellules cancéreuses et en bloquant leur action, COMETRIQ peut ralentir la vitesse de croissance de la tumeur et aider à arrêter l'alimentation sanguine dont le cancer a besoin.

COMETRIQ peut ralentir ou arrêter la croissance du cancer médullaire de la thyroïde. Il peut aider à diminuer la taille des tumeurs associées à ce type de cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre COMETRIQ

Ne prenez jamais COMETRIQ :

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

Avertissements et précautions

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

- vous souffrez d'hypertension
- vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin,

- vous avez de la diarrhée
- vous avez de récents antécédents de toux avec sang ou saignements significatifs
- vous avez subi une intervention chirurgicale au cours du dernier mois (ou si une intervention chirurgicale est prévue), y compris une intervention dentaire
- vous avez subi une radiothérapie au cours des 3 derniers mois
- vous souffrez d'une maladie intestinale inflammatoire (par exemple, la maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse ou une diverticulite)
- on vous a dit que votre cancer s'était propagé vers vos voies respiratoires ou votre œsophage
- vous avez de récents antécédents de caillot sanguin dans la jambe, d'accident vasculaire cérébral ou de crise cardiaque
- vous prenez des médicaments pour contrôler votre rythme cardiaque, si vous avez un rythme cardiaque lent ou des problèmes avec les niveaux de calcium, potassium ou magnésium dans votre sang
- vous souffrez de maladie du foie ou des reins.

Dites à votre médecin si l'un de ces critères s'applique à vous. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement pour y remédier ou votre médecin peut décider de modifier votre dose de COMETRIQ, voire arrêter complètement le traitement. Voir également la rubrique 4 « *Effets possibles* ».

Vous devriez également dire à votre dentiste que vous êtes sous COMETRIQ. Il est important que vous ayez une bonne hygiène de bouche pendant le traitement par COMETRIQ.

Enfants et adolescents

COMETRIQ n'est pas recommandé chez les enfants ou les adolescents. Les effets du COMETRIQ chez les patients de moins de 18 ans ne sont pas connus.

Autres médicaments et COMETRIQ

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance. Ceci est nécessaire du fait que COMETRIQ peut affecter la manière dont certains autres médicaments fonctionnent. Également, certains médicaments peuvent affecter la manière dont COMETRIQ fonctionne. Ceci pourrait signifier que votre médecin soit obligé de modifier la/les dose(s) que vous prenez.

- Des médicaments qui traitent les infections fongiques, comme itraconazole, kétoconazole et posaconazole
- Des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) tels qu'érythromycine, clarithromycine et rifampicine
- Des anti-allergiques tels que fexofénadine
- Médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur à la poitrine due à une mauvaise irrigation du cœur) tels que la ranolazine
- Des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ou les convulsions, tels que phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital
- Des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), parfois utilisées pour traiter la dépression ou un état associé à la dépression tel que l'anxiété
- Des médicaments utilisés pour fluidifier le sang, comme la warfarine et dabigatran étexilate
- Des médicaments qui traitent l'hypertension ou un autre trouble cardiaque, tels que aliskiren, ambrisentan, digoxine, talinolol et tolvaptan
- Des médicaments pour le diabète, comme saxagliptine et sitagliptine
- Des médicaments utilisés pour traiter la goutte, comme la colchicine
- Des médicaments utilisés pour traiter le VIH ou le SIDA, tels que ritonavir, maraviroc et emtricitabine
- Des médicaments utilisés pour traiter les infections virales tel l'efavirenz
- Des médicaments utilisés pour empêcher le rejet d'une greffe (cyclosporine) et les traitements à base de cyclosporine pour l'arthrite rhumatoïde et le psoriasis

Contraceptifs oraux

Si vous prenez COMETRIQ pendant que vous utilisez des contraceptifs oraux, les contraceptifs oraux peuvent être inefficaces. Vous devez également utiliser une méthode de contraception barrière (par ex. un préservatif ou un diaphragme) pendant que vous êtes sous COMETRIQ et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement.

COMETRIQ avec des aliments

Évitez de consommer des produits contenant du pamplemousse pendant tout le temps que vous utilisez ce médicament étant donné qu'ils peuvent augmenter les taux de COMETRIQ dans votre sang.

Grossesse, allaitement et fertilité

Évitez de tomber enceinte pendant que vous êtes traitée par COMETRIQ. Si vous ou votre partenaire êtes capable de tomber enceinte, utilisez une méthode de contraception adéquate pendant le traitement et pendant encore au moins 4 mois après la fin du traitement. Parlez à votre médecin au sujet de la méthode de contraception appropriée à utiliser pendant que vous êtes sous COMETRIQ. Voir rubrique 2.

Dites à votre médecin si vous ou votre partenaire tombez enceinte pendant que vous êtes traité(e) par COMETRIQ.

Parlez à votre médecin AVANT de prendre COMETRIQ si vous ou votre partenaire envisagez ou avez l'intention d'avoir un bébé après la fin de votre traitement. Il existe une possibilité que votre fertilité puisse être affectée par le traitement sous COMETRIQ.

Les femmes prenant COMETRIQ ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement, du fait que le cabozantinib et/ou ses métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel et peuvent être nocifs pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faites preuve de prudence quand vous conduisez un véhicule ou utilisez une machine. Rappelez-vous que le traitement par COMETRIQ peut vous rendre fatigué(e) ou faible.

COMETRIQ contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre COMETRIQ

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

Vous devez continuer à prendre ce médicament jusqu'à ce que votre médecin décide d'arrêter votre traitement. Si vous ressentez des effets indésirables graves, votre médecin peut décider de modifier votre dose ou d'arrêter le traitement plus tôt que prévu à l'origine. Votre médecin déterminera si votre dose doit être adaptée, particulièrement au cours des huit premières semaines sous COMETRIQ.

COMETRIQ doit être pris une fois par jour. Selon la dose qui vous a été prescrite, le nombre de gélules à prendre sera le suivant :

- 140 mg (1 gélule orange de 80 mg et 3 gélules grises de 20 mg)
- 100 mg (1 gélule orange de 80 mg et 1 gélule grise de 20 mg)
- 60 mg (3 gélules grises de 20 mg)

Votre médecin décidera de la dose qui vous convient.

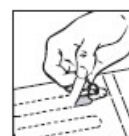
Vos gélules se présentent sous forme de plaquette-blisters, organisée par dose prescrite. Chaque plaquette-blisters contient assez de gélules pour une provision de sept jours (une semaine). Vos gélules sont également disponibles sous forme de plaquette de 28 jours qui contient assez de gélules pour 28 jours sous plaquettes avec sept jours de gélules chacune.

Chaque jour, prenez toutes les gélules qui se trouvent sur la rangée. Dans la rubrique 6 ci-dessous, vous trouverez plus d'informations relatives aux plaquettes-blisters, y compris combien de gélules vous prendrez et le nombre total de gélules qu'il y a dans chaque plaquette-blisters. Pour vous aider à vous souvenir de vos doses, écrivez la date à laquelle vous prenez votre première dose dans l'espace à côté des gélules. Pour retirer les gélules pour votre dose :

1. Appuyez sur la languette



2. Détachez la pellicule protectrice



3. Poussez la gélule à travers l'aluminium



COMETRIQ **ne doit pas** être pris avec de la nourriture. Vous ne devez rien manger pendant au moins 2 heures avant de prendre COMETRIQ et encore pendant 1 heure après avoir pris le médicament. Avalez les gélules une à la fois avec de l'eau. Ne les ouvrez pas.

Si vous avez pris plus de COMETRIQ que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre COMETRIQ

- S'il y a encore 12 heures ou plus avant votre prochaine dose, prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si votre prochaine dose est due dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez d'utiliser COMETRIQ

L'arrêt de votre traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement par COMETRIQ à moins d'en avoir discuté avec votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez des effets indésirables, il se peut que votre médecin vous dise de prendre COMETRIQ à une dose plus faible. Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments pour vous aider à contrôler les effets indésirables.

Dites immédiatement à votre médecin si vous notez l'un des effets indésirables suivants - vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

- Symptômes incluant des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de la constipation ou de la fièvre. Il se peut qu'il s'agisse de signes d'une perforation gastro-intestinale, un trou qui se développe dans votre estomac ou vos intestins et qui pourrait

- mettre votre vie en danger.
- Gonflement, douleurs dans les mains et les pieds ou essoufflement.
- Une plaie qui ne se cicatrise pas.
- Vomissements ou toux avec du sang qui pourrait être rouge vif ou couleur marc de café.
- Douleurs de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflement ou lésions à l'intérieur de la bouche, engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire ou déchaussement d'une dent. Il s'agit peut-être de signes d'une atteinte osseuse de la mâchoire (ostéonécrose).
- Convulsions, céphalées, confusion ou difficultés de concentration. Il peut s'agir de signes d'une maladie appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Le SEPR est peu fréquent (il affecte moins d'1 personne sur 100).
- Diarrhée sévère qui ne semble pas persister

Les autres effets indésirables comprennent :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Affections gastriques, y compris diarrhée, nausées, vomissements, constipation, indigestion et douleurs abdominales
- Difficulté pour avaler
- Ampoules, douleurs des mains ou de la plante des pieds, éruption cutanée ou rougeur de peau, peau sèche
- Perte d'appétit, perte de poids, altération du goût
- Fatigue, faiblesse, céphalée, étourdissements
- Changements de la couleur des cheveux (éclaircissement), perte de cheveux
- Hypertension (augmentation de la pression artérielle)
- Rougeur, gonflement ou douleur dans la bouche ou la gorge, difficulté de parler, enrouement
- Changements dans les analyses de sang servant à contrôler l'état général de santé et le foie, faible taux d'électrolytes (comme le magnésium, le calcium ou le potassium)
- Taux faible des plaquettes dans le sang
- Douleurs articulaires, spasmes musculaires
- Glandes lymphatiques enflées
- Douleur dans les bras, les mains, les jambes ou les pieds

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 10)

- Anxiété, dépression, confusion
- Douleur généralisée, douleur de poitrine ou musculaire, douleur de l'oreille, bourdonnement dans les oreilles
- Faiblesse ou réduction du tonus ou fourmillements dans les membres
- Frissons, tremblements
- Déshydratation
- Inflammation de l'abdomen ou du pancréas
- Inflammation des lèvres ou des coins de la bouche
- Inflammation à la racine de vos cheveux, acné, ampoules (sur des parties de votre corps autres que les mains ou les pieds)
- Gonflement sur le visage et sur d'autres parties du corps
- Perte ou modification du goût
- Hypotension (chute de pression artérielle)
- Fibrillation auriculaire (battements de cœur rapides et irréguliers)
- Éclaircissement de la peau, peau squameuse, pâleur de peau inhabituelle
- Croissance anormale des cheveux
- Hémorroïdes
- Pneumonie (infection des poumons)
- Douleurs de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflement ou lésions à l'intérieur de la bouche, engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire ou déchaussement d'une dent.

- Activité thyroïdienne réduite ; les symptômes peuvent inclure : fatigue, gain de poids, constipation, avoir froid et la peau sèche
- Taux faible de globules blancs dans le sang
- Diminution du taux de phosphate dans le sang
- Déchirure, trou ou saignements de l'estomac ou des intestins, inflammation ou déchirure de l'anus, saignements dans les poumons ou la trachée (voies aériennes)
- Un raccordement anormal des tissus de votre système digestif ; les symptômes peuvent inclure des douleurs d'estomac sévères ou persistantes
- Connexion anormale des tissus de la trachée (voies aériennes), de l'œsophage ou des poumons
- Abscesses (collection de pus avec gonflement et inflammation) dans l'abdomen ou la région pelvienne ou vos dents/gencives
- Caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins et dans les poumons
- Accident vasculaire cérébral
- Infection fongique qui peut être cutanée, buccale ou génitale
- Plaies qui se cicatrisent difficilement
- Protéine ou sang dans les urines, calculs biliaires, miction douloureuse
- Vision trouble
- Augmentation du niveau de bilirubine dans votre sang (qui peut se présenter sous forme de jaunisse/peau ou yeux jaunes)
- Diminution du taux de protéine dans votre sang (albumine)
- Tests de la fonction rénale anormaux (taux augmenté de la créatinine dans le sang)
- Taux augmenté de la lipase (protéine sérique)

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

- Inflammation de l'œsophage ; les symptômes peuvent inclure brûlure d'estomac, douleur thoracique, nausées, altération du goût, ballonnements, éructations et indigestion
- Infection et inflammation du poumon, collapsus du poumon
- Ulcération cutanée, kystes, taches rouges sur le visage ou les cuisses
- Douleur faciale
- Changements des résultats des analyses qui mesurent la coagulation sanguine ou les cellules sanguines
- Perte de coordination des muscles, lésions des muscles squelettiques
- Perte d'attention, perte de connaissance, changement au niveau de la parole, délire, rêves anormaux
- Douleur thoracique due au blocage des artères, battements de cœur rapides
- Lésion du foie, insuffisance rénale
- Troubles de l'audition
- Inflammation des yeux, cataractes
- Arrêt de la menstruation, saignements vaginaux
- Un état appelé syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), dont les symptômes comprennent des convulsions, des céphalées, une confusion ou des difficultés de concentration
- Augmentation sévère de la tension artérielle (crise aiguë d'hypertension)
- Affaissement du poumon avec la présence d'air bloqué dans l'espace situé entre le poumon et la cage thoracique, et provoquant souvent un essoufflement (pneumothorax)

Inconnu (effets indésirables avec une fréquence inconnue)

- Crise cardiaque
- Elargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Inflammation des vaisseaux sanguins de la peau (vasculite cutanée)

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver COMETRIQ

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient COMETRIQ

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

Les gélules de COMETRIQ 20 mg contiennent du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 20 mg de cabozantinib.

Les gélules de COMETRIQ 80 mg contiennent du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 80 mg de cabozantinib.

Les autres composants sont :

- **Contenu des gélules** : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycolate sodique d'amidon, silice colloïdale anhydre et acide stéarique
- **Enveloppe des gélules** : gélatine et dioxyde de titane (E171)
 - Les gélules de 20 mg contiennent de l'oxyde de fer noir (E172)
 - Les gélules de 80 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge (E172)
- **Encre d'impression** : gomme laque, oxyde de fer noir (E172) et propylène glycol

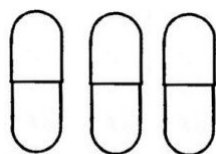
Qu'est-ce que COMETRIQ et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules COMETRIQ de 20 mg sont de couleur grise et « XL184 20 mg » est imprimé sur un des côtés.

Les gélules COMETRIQ de 80 mg sont de couleur orange et « XL184 80 mg » est imprimé sur un des côtés.

Les gélules COMETRIQ sont emballées sous plaquettes organisées par dose prescrite. Chaque plaquette contient assez de médicament pour une provision de 7 jours. Chaque rangée de plaquette contient la dose quotidienne.

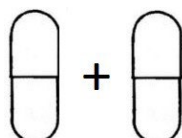
La plaquette de dose quotidienne de 60 mg contient vingt-et-une gélules de 20 mg, c'est-à-dire 7 doses quotidiennes en tout. Chaque dose quotidienne se trouve sur une rangée et contient trois gélules de 20 mg :



= 60 mg

Trois grises de 20 mg

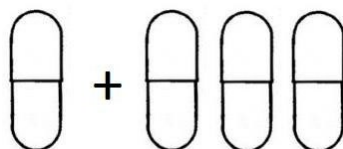
La plaquette de dose quotidienne de 100 mg contient sept gélules de 80 mg et sept gélules de 20 mg, c'est-à-dire 7 doses quotidiennes en tout. Chaque dose quotidienne se trouve sur une rangée et contient une gélule de 80 mg et une gélule de 20 mg :



= 100 mg

Une orange de 80 mg + une grise de 20 mg

La plaquette de dose quotidienne de 140 mg contient sept gélules de 80 mg et vingt-et-une gélules de 20 mg, c'est-à-dire 7 doses quotidiennes en tout. Chaque dose quotidienne se trouve sur une rangée et contient une gélule de 80 mg et trois gélules de 20 mg :



= 140 mg

Une orange de 80 mg + trois grises de 20 mg

Les gélules de COMETRIQ sont également disponibles sous forme de plaquettes de 28 jours :

84 gélules (4 plaquettes de 21 x 20 mg) (dose de 60 mg/jour)

56 gélules (4 plaquettes de 7 x 20 mg et de 7 x 80 mg) (dose de 100 mg/jour)

112 gélules (4 plaquettes de 21 x 20 mg et de 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/jour)

Chaque plaquette de 28 jours contient assez de médicaments pour 28 jours.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

Fabricant

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

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

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България, France, Hrvatska, Slovenija

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

Portugal

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

España

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

România

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Slovenská republika

Ipsen Pharma
Tel: + 420 242 481 821

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le cabozantinib, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur les vasculites cutanées, deux cas rapportés avec une réadministration (rechallenge) positive et un possible effet de classe, le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du cabozantinib (Cabometyx et Cometriq) devaient être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur le pneumothorax, à savoir, un déséquilibre du nombre de cas de pneumothorax rapportés avec le cabozantinib par rapport au bras comparateur au cours des essais cliniques, et un cas issu de la littérature pour lequel une réadministration (rechallenge) positive a été rapportée, et considérant que le lien de causalité entre le cabozantinib et le pneumothorax est au moins possible, le PRAC a conclu que l'information sur le produit des médicaments contenant du cabozantinib (Cabometyx et Cometriq) devaient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au cabozantinib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du cabozantinib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.