

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMETRIQ 20 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg di cabozantinib. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

La capsula rigida è di colore grigio e presenta la scritta "XL184 20mg" stampata in nero sul corpo della stessa. La capsula contiene una polvere di colore bianco grezzo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

COMETRIQ è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma midollare della tiroide in progressione, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico.

Per i pazienti in cui lo stato della mutazione RET (Rearranged during Transfection) non è conosciuto o è negativo, si deve prendere in considerazione la possibilità di un minore beneficio prima di decidere il trattamento del singolo paziente (vedere informazioni importanti nei paragrafi 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con COMETRIQ deve essere iniziata da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

#### Posologia

La dose raccomandata di COMETRIQ è pari a 140 mg una volta al giorno, assunta in forma di una capsula arancione da 80 mg e tre capsule grigie da 20 mg. Il trattamento deve continuare finché il paziente non riceva più beneficio clinico dalla terapia o finché si verifichi una tossicità inaccettabile.

Bisogna aspettarsi che la maggioranza dei pazienti trattati con COMETRIQ richiederà uno o più aggiustamenti della dose (riduzione e/o interruzione) a causa delle tossicità. I pazienti devono essere quindi sottoposti ad un attento monitoraggio durante le prime otto settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

La gestione delle sospette reazioni avverse al farmaco potrebbe richiedere l'interruzione temporanea e/o la riduzione della dose di COMETRIQ. Quando è necessaria la riduzione della dose, si raccomanda di ridurre la dose a 100 mg al giorno, da assumere sotto forma di una capsula arancione da 80 mg e una grigia da 20 mg; successivamente, si raccomanda di ridurla a 60 mg al giorno, sotto forma di tre capsule grigie da 20 mg.

Si raccomanda l'interruzione della dose per la gestione di tossicità di grado 3 CTCAE o superiore, o di tossicità intollerabili di grado 2.

Si raccomanda la riduzione della dose per reazioni che, qualora dovessero persistere, potrebbero diventare gravi o intollerabili.

Poiché la maggior parte degli eventi potrebbe verificarsi nella fase iniziale del trattamento, il medico deve valutare il paziente attentamente nel corso delle prime otto settimane di trattamento, per stabilire se sono necessarie modifiche della dose. Gli eventi che hanno normalmente un esordio precoce includono ipocalcemia, ipocaliemia, trombocitopenia, ipertensione, eritrodissesia palmo-plantare (PPES) ed eventi gastrointestinali (dolore addominale o a livello del cavo orale, infiammazione delle mucose, costipazione, diarrea, vomito).

Il verificarsi di alcune reazioni avverse gravi (quali fistola gastrointestinale) possono dipendere dalla dose cumulativa. Tali eventi potrebbero presentarsi in una fase più tardiva del trattamento.

Se il paziente dimentica una dose, questa non deve essere assunta se mancano meno di 12 ore alla dose successiva.

#### Altri medicinali concomitanti

Medicinali concomitanti che sono potenti inibitori di CYP3A4 devono essere utilizzati con cautela. Deve essere evitato l'utilizzo cronico di medicinali concomitanti che sono potenti induttori di CYP3A4 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Deve essere presa in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo senza o con un minimo potenziale di indurre o inibire CYP3A4.

#### Pazienti anziani

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose specifico per l'utilizzo di cabozantinib nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni). È stata tuttavia osservata una tendenza verso l'aumento del tasso di eventi avversi gravi in soggetti con 75 o più anni.

#### Razza

Sono disponibili pochi dati relativi alla somministrazione di cabozantinib in pazienti di razza non caucasica.

#### Compromissione renale

Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

L'uso di cabozantinib non è raccomandato in pazienti con compromissione renale grave, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione.

#### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, la dose raccomandata di cabozantinib corrisponde a 60 mg una volta al giorno. Monitorare gli eventi avversi e aggiustare o interrompere la dose secondo necessità (vedere paragrafo 4.2). L'uso di cabozantinib non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica grave, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione.

#### Pazienti con compromissione cardiaca

Sono disponibili dati limitati in pazienti con compromissione cardiaca. Non possono essere effettuate raccomandazioni specifiche relativamente alla dose.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cabozantinib in bambini con età  $<18$  anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Le capsule devono essere deglutite intere e non aperte. Ai pazienti deve essere spiegato di non mangiare per almeno 2 ore prima di assumere COMETRIQ e per 1 ora dopo la somministrazione dello stesso.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Le riduzioni e le interruzioni della dose si sono verificate rispettivamente nel 79% e nel 72% dei pazienti trattati con cabozantinib nello studio registrativo. Due riduzioni della dose sono state necessarie nel 41% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima riduzione della dose è stato pari a 43 giorni e il tempo mediano alla prima interruzione della dose è stato pari a 33 giorni. Si raccomanda quindi un attento monitoraggio dei pazienti durante le prime otto settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

#### Perforazioni, fistole e ascessi intra-addominali

Gravi perforazioni e fistole gastrointestinali, talvolta fatali, nonché ascessi intra-addominali sono stati osservati con cabozantinib. I pazienti che sono stati di recente sottoposti a radioterapia, che presentano malattia infiammatoria intestinale (es. Malattia di Crohn, colite ulcerosa, peritonite, o diverticolite), infiltrazione neoplastica di trachea, bronchi o esofago, che hanno complicanze dovute a una precedente chirurgia gastrointestinale (in particolare, quando associate a una guarigione ritardata o incompleta), o complicanze da una precedente radioterapia del torace (incluso il mediastino), devono essere valutati in maniera accurata prima di iniziare una terapia con cabozantinib e, successivamente, devono essere monitorati attentamente per rilevare sintomi di perforazioni o fistole. Nei casi di insorgenza di mucosite dopo l'inizio della terapia, si deve escludere la presenza di fistole non gastrointestinali. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta nei pazienti con perforazione gastrointestinale, o fistola gastrointestinale o non gastrointestinale.

#### Eventi tromboembolici

Sono stati osservati eventi di tromboembolia venosa e arteriosa con la somministrazione di cabozantinib. Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che sono a rischio di questi eventi o li hanno avuti precedentemente. Cabozantinib deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano un infarto miocardico acuto o altre complicanze tromboemboliche arteriose clinicamente significative.

#### Emorragia

Eventi emorragici sono stati osservati con la somministrazione di cabozantinib. I pazienti che hanno evidenza di coinvolgimento tumorale della trachea o dei bronchi, o anamnesi di emottisi prima dell'inizio del trattamento devono essere valutati attentamente prima di iniziare la terapia con cabozantinib. Cabozantinib non deve essere somministrato in pazienti con grave emorragia o emottisi recente.

#### Complicanze correlate alla guarigione di ferite

Complicanze correlate alla guarigione di ferite sono state osservate con cabozantinib. Il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto almeno 28 giorni prima di un intervento chirurgico programmato, laddove possibile. La decisione di riprendere la terapia con cabozantinib dopo l'intervento deve essere basata sulla valutazione clinica dell'adeguata guarigione della ferita. Cabozantinib deve essere interrotto nei pazienti con complicanze nel processo di cicatrizzazione che richiedono un intervento medico.

#### Ipertensione

È stata osservata ipertensione in corso di trattamento con cabozantinib. Tutti i pazienti devono essere monitorati per ipertensione e trattati, se necessario, con terapia antipertensiva standard. In caso di ipertensione persistente nonostante l'uso di farmaci antipertensivi, la dose di cabozantinib deve essere

ridotta. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta in caso di ipertensione grave e persistente nonostante la terapia antipertensiva e la riduzione della dose di cabozantinib. Nel caso di una crisi ipertensiva, la somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta.

#### Osteonecrosi

Sono stati osservati eventi di osteonecrosi della mandibola/mascella (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ) in seguito alla somministrazione di cabozantinib. Un esame del cavo orale deve essere effettuato prima di iniziare la terapia con cabozantinib e periodicamente durante il trattamento. I pazienti devono ricevere consigli relativamente alle pratiche di igiene orale. Per procedure dentali invasive, il trattamento con cabozantinib deve essere sospeso almeno 28 giorni prima dell'intervento chirurgico previsto, laddove possibile. Si deve usare cautela nei pazienti in trattamento con agenti associati all'osteonecrosi della mandibola/mascella, come i bifosfonati. Si deve interrompere la somministrazione di cabozantinib in pazienti con osteonecrosi della mandibola/mascella.

#### Eritrodisestesia palmo-plantare (PPES)

PPES è stata osservata con cabozantinib. In casi di PPES grave, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con cabozantinib. Il trattamento con cabozantinib deve essere ripreso ad una dose più bassa quando la PPES si è ridotta al grado 1.

#### Proteinuria

È stata osservata proteinuria con cabozantinib. Le proteine nelle urine devono essere monitorate regolarmente durante il trattamento con cabozantinib. L'assunzione di cabozantinib deve essere interrotta nei pazienti che hanno sviluppato sindrome nefrosica.

#### Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile

La Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile (RPLS), conosciuta anche come Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES) è stata osservata con cabozantinib. Il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto in pazienti con RPLS.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti che stanno assumendo farmaci antiaritmici, o pazienti con pre-esistente rilevante patologia cardiaca, bradicardia o squilibrio elettrolitico. In corso di trattamento con cabozantinib, deve essere preso in considerazione il monitoraggio periodico con elettrocardiogramma e valutazione degli elettroliti sierici (calcio, potassio e magnesio). Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4, che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di cabozantinib, deve essere utilizzato con cautela.

#### Induttori e inibitori di CYP3A4

Cabozantinib è un substrato del CYP3A4. La somministrazione concomitante di cabozantinib e ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento dell'esposizione plasmatica di cabozantinib. Si richiede cautela durante la somministrazione di cabozantinib con agenti che sono potenti inibitori del CYP3A4. La somministrazione concomitante di cabozantinib con rifampicina, potente induttore del CYP3A4, ha provocato una diminuzione dell'esposizione plasmatica di cabozantinib. Ne consegue che la somministrazione cronica di agenti che sono potenti induttori del CYP3A4 con cabozantinib deve essere evitata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

#### Substrati della glicoproteina P (P-gp)

Cabozantinib è risultato essere un inibitore ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ma non un substrato, della glicoproteina P (P-gp) in un saggio bidirezionale con cellule MDCK-MDR1. Pertanto, cabozantinib potrebbe avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche di substrati di P-gp somministrati contemporaneamente. I pazienti devono essere informati sui rischi dell'assunzione di substrati della P-gp (ad es. fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digossina, colchicina, maraviroc, posaconazolo, ranolazina, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) in corso di trattamento con cabozantinib.

## Inibitori della MRP2

La somministrazione di inibitori della MRP2 può portare ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib. Quindi, l'uso concomitante di inibitori della MRP2 (ad esempio ciclosporina, efavirenz, emtricitabina) deve essere valutato con cautela.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre fonti di interazione**

### Effetto di altri medicinali su cabozantinib

#### *Inibitori ed induttori del CYP3A4*

La somministrazione di ketoconazolo (400 mg al giorno per 27 giorni), potente inibitore del CYP3A4, in volontari sani ha diminuito la clearance di cabozantinib del 29% ed ha aumentato del 38% l'esposizione plasmatica di cabozantinib (AUC) dopo dose singola. Di conseguenza, la somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (es. ritonavir, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, succo di pompelmo) con cabozantinib deve essere valutata con cautela.

La somministrazione di rifampicina (600 mg al giorno per 31 giorni), potente induttore del CYP3A4, in volontari sani ha aumentato la clearance di cabozantinib (4,3 volte) ed ha diminuito del 77 % l'esposizione plasmatica (AUC) di cabozantinib dopo dose singola. La concomitante somministrazione cronica di potenti induttori del CYP3A4 (es. fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale o preparati a base di piante medicinali contenenti Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib deve quindi essere evitata.

#### *Agenti gastrici che modificano il pH*

La somministrazione congiunta dell'inibitore di pompa protonica (PPI) esomeprazolo (40 mg al giorno per 6 giorni) con un dosaggio singolo di 100 mg di cabozantinib a volontari sani non ha portato ad effetti clinicamente significativi sull'esposizione plasmatica di cabozantinib (AUC). Non è indicato alcun aggiustamento della dose quando agenti gastrici che modificano il pH (come PPI, antagonisti dei recettori H2 ed antiacidi) sono somministrati congiuntamente con cabozantinib.

#### *Inibitori della MRP2*

I dati *in vitro* dimostrano che cabozantinib è un substrato della MRP2. Pertanto la somministrazione di inibitori della MRP2 può portare ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib.

#### *Agenti sequestranti della bile*

Gli agenti sequestranti della bile come colestiramina e cholestagel possono interagire con cabozantinib ed inficiarne l'assorbimento (o il riassorbimento), causando una potenziale diminuzione dell'esposizione (vedere paragrafo 5.2). Il significato clinico di queste interazioni potenziali non è conosciuto.

### Effetti del cabozantinib su altri medicinali

L'effetto di cabozantinib sulla farmacocinetica di steroidi contraccettivi non è stato esaminato. Poiché non può essere garantito un effetto contraccettivo inalterato, si raccomanda un metodo contraccettivo aggiuntivo come un metodo contraccettivo di barriera.

A causa dell'elevato legame di cabozantinib alle proteine plasmatiche (paragrafo 5.2), potrebbe verificarsi interazione da spiazzamento proteico plasmatico con warfarin. In caso di tale combinazione, i valori di INR devono essere monitorati.

#### *Substrati della Glicoproteina P*

Cabozantinib è risultato essere un inibitore ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ma non un substrato della glicoproteina P (P-gp) in un saggio bidirezionale con cellule MDCK-MDR1. Pertanto, cabozantinib potrebbe avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di P-gp somministrati contemporaneamente. I pazienti devono essere informati sui rischi dell'assunzione di substrati della P-gp (es. fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digossina, colchicina, maraviroc, posaconazolo, ranolazina, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) in corso di trattamento con cabozantinib.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne potenzialmente fertili/Contracezione in pazienti maschi e femmine

Alle donne potenzialmente fertili deve essere consigliato di evitare la gravidanza durante l'assunzione di cabozantinib. Anche le partner di pazienti maschi che stanno assumendo cabozantinib devono evitare la gravidanza. Devono essere utilizzati metodi efficaci di contraccezione da pazienti maschi e femmine e dai loro partner nel corso della terapia e per almeno 4 mesi successivamente al completamento della stessa. Poiché i contraccettivi orali potrebbero non essere considerati "metodi di contraccezione efficaci", essi devono essere utilizzati assieme ad un altro metodo, come un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.5).

### Gravidanza

Non esistono studi in donne in stato di gravidanza che assumono cabozantinib. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti embrio-fetali e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non è conosciuto il rischio potenziale per gli esseri umani. Cabozantinib non deve essere assunto durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con cabozantinib.

### Allattamento

Non si conosce se cabozantinib e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. A causa dei potenziali danni per il bambino, le madri devono interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento con cabozantinib e per almeno 4 mesi successivamente al completamento della terapia.

### Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base di risultati non clinici relativi alla sicurezza, la fertilità degli uomini e delle donne può essere compromessa dal trattamento con cabozantinib (vedere paragrafo 5.3). Sia gli uomini che le donne devono essere consigliati sulle modalità di preservazione della fertilità prima del trattamento.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cabozantinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse quali affaticamento e debolezza sono state associate a cabozantinib. Si raccomanda quindi cautela quando si guidano o mettono in funzione macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi più comuni associate a cabozantinib sono polmonite, infiammazione della mucosa, ipocalcemia, disfagia, disidratazione, embolia polmonare ed ipertensione. Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado (occorse in almeno il 20% dei pazienti) includono diarrea, PPES, diminuzione del peso, diminuzione dell'appetito, nausea, affaticamento, disgeusia, cambiamenti del colore dei capelli, ipertensione, stomatite, costipazione, vomito, infiammazione delle mucose, astenia e disfonia.

Le più comuni anomalie riscontrate nei parametri di laboratorio sono state: aumento di aspartato aminotransferasi (AST), aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aumento di fosfatasi alcalina (ALP), linfopenia, ipocalcemia, neutropenia, trombocitopenia, ipofosfatemia, iperbilirubinemia, ipomagnesemia e ipokaliemia.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e categorie di frequenza. Le frequenze sono basate su tutti i gradi e sono definite come: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ), non nota (la frequenza non può essere denificata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1: Reazioni avverse riportate con cabozantinib**

| <b>Classificazio<br/>ne per<br/>sistemi e<br/>organi<br/>MedDRA</b> | <b>Molto comuni<br/>(≥1/10)</b>  | <b>Comuni<br/>(≥1/100, &lt;1/10)</b>   | <b>Non comuni<br/>(≥1/1.000,<br/>&lt;1/100)</b>   | <b>Non Nota</b>    |
|---|--|--|---|--------------------|
| Infezioni e infestazioni  |  | ascesso (viscerale, cutaneo, dentale), polmonite, follicolite, infezione fungina (cutanea, orale o genitale) | aspergilloma  |                    |
| Patologie endocrine   |  | ipotiroidismo  |   |                    |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                         | diminuzione dell'appetito, ipocalcemia, ipofosfatemia, iperbilirubinemia, ipokaliemia, ipomagnesemia | disidratazione, ipoalbuminemia   |   |                    |
| Disturbi psichiatrici   |  | ansia, depressione, stato confusionale   | Sogni inconsueti, delirio   |                    |
| Patologie del sistema nervoso                                       | disgeusia, emicrania, capogiri   | Accidente cerebrovascolare, neuropatia periferica, parestesie, ageusia, tremore                              | atassia, disturbo dell'attenzione, encefalopatia epatica, perdita di coscienza, disturbo del linguaggio, , encefalopatia posteriore reversibile |                    |
| Patologie dell'occhio   |  | Visione offuscata  | cataratta, congiuntivite  |                    |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto                             |  | Dolore auricolare, tinnito   | ipoacusia   |                    |
| Patologie cardiache   |  | fibrillazione atriale  | angina pectoris, tachicardia sopraventricolare  | Infarto miocardico |
| Patologie vascolari   | ipertensione   | ipotensione, trombosi venosa, pallore, freddo alle estremità   | Trombosi arteriosa  |                    |



| <b>Classificazio<br/>ne per<br/>sistemi e<br/>organi<br/>MedDRA</b> | <b>Molto comuni<br/>(≥1/10)</b>   | <b>Comuni<br/>(≥1/100, &lt;1/10)</b>  | <b>Non comuni<br/>(≥1/1.000,<br/>&lt;1/100)</b> | <b>Non Nota</b> |
|---|---|---|---|-----------------|
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                   | disfonia, dolore dell'orofaringe  | fistola non gastrointestinale (tracheale, del pneumomediastino, tracheo-esofagea), embolia polmonare, emorragia dell'apparato respiratorio (polmonare, bronchiale, tracheale), polmonite da aspirazione | atelettasia, edema alla faringe, polmonite      |                 |
| Patologie gastrointestinali   | diarrea, nausea, stomatite, costipazione, vomito, dolore addominale, dispepsia, disfagia, glossodinia                 | Perforazione gastrointestinale, emorragia gastrointestinale, pancreatite, emorroidi, ragade anale, infiammazione anale, cheilite  | fistola gastrointestinale, esofagite            |                 |
| Patologie epatobiliari  |   | colecistiti   |   |                 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                     | Eritrodisestesia palmo-plantare, alterazione del colore dei capelli, eruzioni cutanee, pelle secca, alopecia, eritema | ipercheratosi, acne, vesciche, crescita anomala dei capelli, esfoliazione cutanea, ipopigmentazione cutanea   | Ulcera cutanea, teleangectasia                  |                 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo   | artralgia, spasmi muscolari   | Dolori muscolo-scheletrici toracici, osteonecrosi della mandibola/mascella  | Rabdomiolisi                                    |                 |
| Patologie renali e urinarie   |   | Proteinuria, disuria, ematuria  | Insufficienza renale acuta                      |                 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella               |   |   | amenorrea, emorragia vaginale                   |                 |

| <b>Classificazio<br/>ne per<br/>sistemi e<br/>organi<br/>MedDRA</b>      | <b>Molto comuni<br/>(≥1/10)</b>  | <b>Comuni<br/>(≥1/100, &lt;1/10)</b>              | <b>Non comuni<br/>(≥1/1.000,<br/>&lt;1/100)</b>  | <b>Non Nota</b> |
|--|--|---|--|-----------------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | fatigue, infiammazione delle mucose, astenia   | Cicatrizzazione alterata, brividi, edema facciale | cisti, dolore facciale, edema localizzato  |                 |
| Esami diagnostici  | diminuzione del peso, aumento di ALT, AST, e ALP nel siero, aumento di LDH nel sangue, aumento di TSH nel sangue, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia | Aumento di creatinachinasi nel sangue             | Diminuzione del tempo di tromboplastina parziale attivata, aumento della conta degli eosinofili, aumento della conta piastrinica |                 |

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Un valore dell'ormone tireostimolante (TSH) superiore alla norma dopo la prima dose è stato osservato nel 57% dei pazienti trattati con cabozantinib vs. il 19% dei pazienti trattati con placebo (a prescindere dai valori basali). Il 92% dei pazienti nel braccio con cabozantinib ha avuto una tiroidectomia precoce, mentre l'89% stava assumendo ormoni tiroidei prima dell'inizio del trattamento.

In uno studio clinico controllato in pazienti affetti da tumore è stato osservato un aumento dell'intervallo QT, corretto secondo Fridericia (QTcF), di 10 - 15 ms rispetto al basale il Giorno 29 (ma non il Giorno 1) dopo l'inizio del trattamento con cabozantinib (a una dose di 140 mg una volta al giorno). Tale effetto non è stato associato a una modificazione della morfologia dell'onda cardiaca o a comparsa di anomalie del ritmo. Nessun soggetto trattato con cabozantinib ha avuto un QTcF >500 ms.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di cabozantinib e non è stato determinato quali possano essere i sintomi in seguito a sovradosaggio.

Qualora si sospetti sovradosaggio, l'assunzione di cabozantinib deve essere interrotta e deve essere predisposta una terapia di supporto. I parametri clinici metabolici di laboratorio devono essere monitorati almeno settimanalmente o secondo quando considerato adeguato dal punto di vista clinico, al fine di valutare qualsiasi possibile tendenza a variazioni. Le reazioni avverse associate al sovradosaggio devono essere trattate con una terapia sintomatica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antineoplastico, inibitore delle protein-chinasi, codice ATC:L01XE26.

#### Meccanismo d'azione

Cabozantinib è una molecola di piccole dimensioni che inibisce diversi recettori tirosin chinasi (RTK, *receptor tyrosine kinases*) coinvolti nella crescita del tumore e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo patologico e nella progressione metastatica del tumore. Cabozantinib è stato valutato per la sua attività inibitoria nei confronti di una serie di chinasi ed è stato individuato come un inibitore di MET (proteina recettore per il fattore di crescita epatocitico) e dei recettori di VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare [*vascular endothelial growth factor*]). Inoltre, cabozantinib inibisce altre tirosinchinasi tra cui RET, il recettore di GAS6 (AXL), il recettore del fattore delle cellule staminali (KIT), nonché la Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3).

#### Effetti farmacodinamici

In una vasta gamma di modelli tumorali pre-clinici, cabozantinib ha mostrato effetti sull'inibizione della crescita tumorale, sulle regressioni del tumore e/o inibizione delle metastasi correlati alla dose.

L'efficacia di cabozantinib è stata osservata in pazienti con carcinoma midollare della tiroide con RET mutato o non mutato (wild-type).

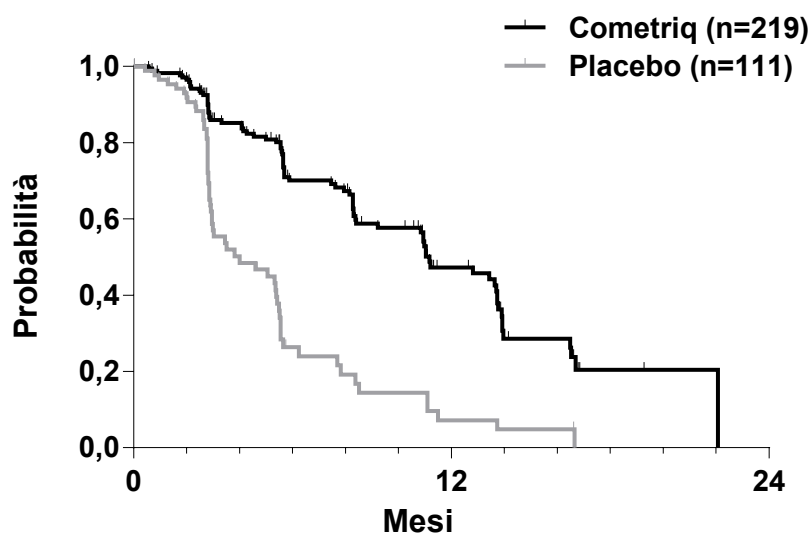
#### Dati clinici nel tumore midollare della tiroide (MTC)

Uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco che ha confrontato cabozantinib (N = 219) con placebo (N = 111) è stato condotto in pazienti con MTC non operabile localmente avanzato o metastatico e in progressione radiografica documentata di malattia entro 14 mesi prima dell'arruolamento nello studio. L'obiettivo primario era confrontare la sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression-free survival*) in pazienti trattati con cabozantinib vs. pazienti che assumevano placebo. Gli obiettivi secondari erano il confronto del tasso di risposta complessiva (ORR, *overall response rate*) e la sopravvivenza globale (OS, *overall survival*). Nella valutazione di PFS e ORR è stata utilizzata la revisione centralizzata, indipendente in cieco dei dati di imaging. I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia o a una tossicità inaccettabile.

Il risultato dell'analisi di PFS, sulla base di una revisione centralizzata secondo i criteri di valutazione RECIST, ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nella durata della PFS con cabozantinib verso placebo: la durata mediana è stata di 11,2 mesi per soggetti inseriti nel braccio con cabozantinib verso 4,0 mesi per i soggetti inclusi nel braccio con placebo (rapporto di rischio stratificato [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Figura 1). I risultati della PFS sono risultati essere coerenti in tutti i sottogruppi identificati in base alle caratteristiche basali e demografiche, tra cui il precedente trattamento con inibitori di tirosin-chinasi (che potevano comprendere agenti con azione su processi biochimici associati all'anti-angiogenesi), lo stato mutazionale RET (includendo soggetti per cui è stato documentato che non presentavano mutazioni di RET), il precedente trattamento con antitumorali o radioterapia, o la presenza di metastasi ossee.

L'ORR è stato pari rispettivamente al 27,9 % e allo 0 % in soggetti nel braccio con cabozantinib e in quelli nel braccio con placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabella 2). La durata mediana delle risposte obiettive è stata pari a 14,6 mesi (95% CI: 11,1; 17,5) per soggetti nel braccio con cabozantinib.

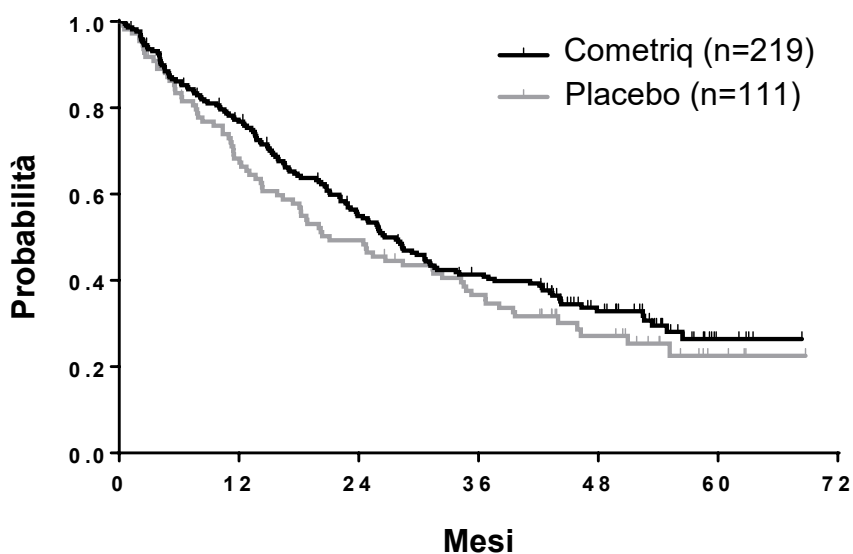
**Figura 1: Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza libera da progressione**



| Numero di soggetti a rischio |     |     |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Mese                         | 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'analisi finale della sopravvivenza globale (OS) è stata condotta dopo 218 eventi (decessi) avvenuti e mostra una tendenza all'aumento della sopravvivenza mediana pari a 5,5 mesi nel braccio con cabozantinib: mediana (mesi) 26,6 cabozantinib vs. 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% IC: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

**Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione**



**Tabella 2: Riassunto dei risultati principali di efficacia**

|   | <b>Cabozantinib</b>                 | <b>Placebo</b>            |
|---|-------------------------------------|---------------------------|
| <b>Sopravvivenza libera da progressione mediana</b>           | 11,2 mesi                           | 4,0 mesi                  |
|   | HR: 0,28 (0,19, 0,40)<br>p <0,0001  |                           |
| <b>Sopravvivenza globale mediana</b>                          | 26,6 mesi                           | 21,1 mesi                 |
|   | HR: 0,85 (0,64, 1,12)<br>p = 0,2409 |                           |
| <b>Tasso di risposta complessiva<sup>a</sup> (95% CI)</b>     | 27,9%<br>(21,9%, 34,5%)             | 0%                        |
|   | p <0,0001                           |                           |
| <b>Durata della Risposta; Mediana (95% CI)</b>                | 14,6 mesi<br>(11,1, 17,5)           | N/A                       |
| <b>Tasso di controllo della malattia<sup>b</sup> (95% CI)</b> | 55,3%<br>(48,3%, 62,2%)             | 13,5%<br>(7,6%, 21,6%)    |
| <b>Risposta in base acalcitonina<sup>a</sup></b>              | 47%<br>(49/104) <sup>c</sup>        | 3%<br>(1/40) <sup>c</sup> |
| <b>Risposta in base a CEA<sup>a</sup></b>                     | 33%<br>(47/143) <sup>c</sup>        | 2%<br>(1/55) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Risposta = CR + PR

<sup>b</sup> Tasso di controllo della malattia = SD + ORR

<sup>c</sup> Include pazienti che sono stati valutati per la risposta

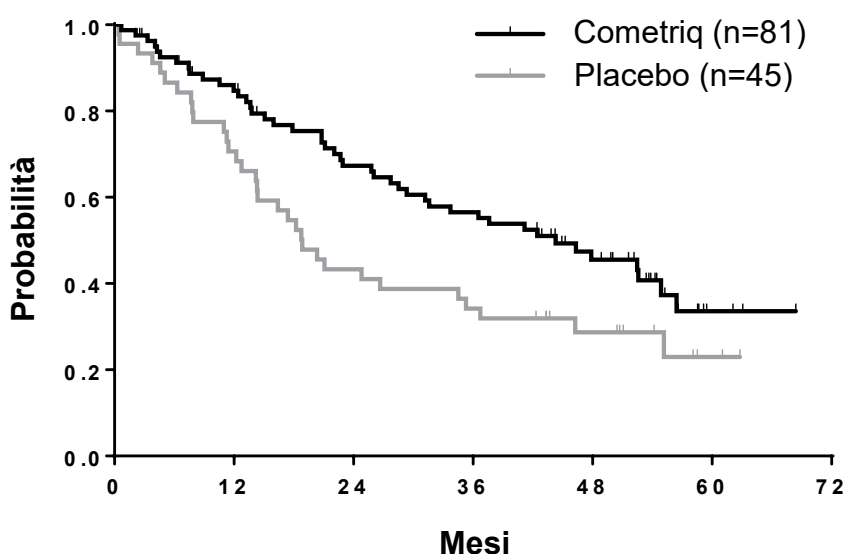
#### Stato della mutazione RET

Dei 215 soggetti con dati sufficienti per stabilire lo stato mutazionale, il 78,6% (n=169) è stato classificato come positivo per mutazione di *RET* (126 dei quali erano positivi per la mutazione M918T), e il 21,4% (n=46) è stato classificato come negativo per mutazione di *RET*. Per altri 115 soggetti, lo stato mutazionale di *RET* non poteva essere determinato o è stato considerato non chiaro. Tutti e tre i sottogruppi hanno mostrato un aumento di PFS nel braccio con cabozantinib rispetto al braccio con placebo (HR di 0,23, 0,53, e 0,30 nei sottogruppi con stato mutazionale di *RET* positivo, negativo e non noto, rispettivamente). I tassi di risposta obiettiva misurati in questi sottogruppi sono stati generalmente coerenti con i risultati sulla PFS, con tassi di risposta del tumore pari al 32%, 22% e al 25% rispettivamente nei sottogruppi con stato mutazionale di *RET* positivo, negativo, e non noto.

Un'ulteriore analisi genetica ha mostrato che una piccola proporzione di pazienti presenta mutazioni somatiche tumorali in *HRAS*, *KRAS*, o *NRAS*. Questi pazienti (n=16) hanno mostrato un significativo prolungamento della PFS (HR di 0,15) e un tasso di risposta obiettiva pari al 31%. I pazienti negativi alla mutazione di *RET* e senza evidenza di mutazione di *RAS* (n=33) hanno mostrato una diminuzione del beneficio nella PFS con cabozantinib (HR di 0,87) nonché un minore tasso di risposta del 18% rispetto agli altri sottogruppi definiti secondo lo stato mutazionale.

Un miglioramento significativo in OS è stato riscontrato nel sottogruppo di pazienti positivi alla mutazione M918T di *RET* (n=81/219, braccio con cabozantinib): 44,3 mesi nel braccio con cabozantinib vs. 18,9 mesi nel braccio con placebo (HR = 0,60, p = 0,0255). Non è stato registrato alcun miglioramento in OS per i sottogruppi negativi alla mutazione *RET* M918T e sconosciuti.

**Figura 3: Analisi di Kaplan-Meier dell'OS tra soggetti con mutazione *RET* M918T**



#### Popolazione pediatrica

L'Agencia Europea del Farmaco ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con cabozantinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento delle neoplasie solide maligne (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agencia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di cabozantinib, i picchi delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib sono raggiunti da 2 a 5 ore dopo la dose. I profili temporali di concentrazione plasmatica mostrano un secondo picco di assorbimento circa 24 ore dopo la somministrazione, ciò suggerisce che cabozantinib può essere sottoposto a ricircolo enteroepatico.

La somministrazione ripetuta giornaliera di cabozantinib a 140 mg per 19 giorni ha determinato un accumulo medio di circa 4-5 volte di cabozantinib (sulla base dei valori AUC) rispetto alla somministrazione di una singola dose; lo stato stazionario è stato raggiunto intorno al Giorno 15.

Un pasto con alimenti ricchi di grassi ha aumentato moderatamente i valori di  $C_{max}$  e AUC (rispettivamente del 41% e 57%) rispetto a condizioni di digiuno in volontari sani a cui è stata somministrata una singola dose orale di 140 mg di cabozantinib. Non vi sono informazioni sul preciso effetto del cibo quando quest'ultimo è assunto un'ora dopo la somministrazione di cabozantinib.

#### Distribuzione

Cabozantinib è altamente legato alle proteine umane plasmatiche *in vitro* ( $\geq 99,7\%$ ). Sulla base del modello farmacocinetico di popolazione, il volume di distribuzione (V/F) è pari circa a 349 L (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Il legame con le proteine non è risultato alterato in soggetti con funzionalità epatica o renale lievemente o moderatamente compromessa.

#### Biotrasformazione

Cabozantinib è metabolizzato *in vivo*. Quattro metaboliti sono presenti nel plasma ad esposizioni (AUC) maggiori del 10% rispetto al metabolita progenitore: XL184-N-ossido, prodotto di scissione

dell'ammide XL184, XL184 monoidrossi solfato e il prodotto di scissione solfato del 6-desmetil ammido. I due metaboliti non coniugati (XL184-N-ossido e prodotto della scissione dell'ammide XL184), che rappresentano ognuno <10% dell'esposizione totale correlata al farmaco, possiedono <1% della potenza di inibizione della chinasi rispetto a cabozantinib.

Cabozantinib è un substrato del metabolismo *in vitro* di CYP3A4, dal momento che un anticorpo neutralizzante CYP3A4 ha inibito la formazione del metabolita XL184 N-ossido per una quantità >80% in un'incubazione in microsomi di fegato umano (HLM) catalizzata da NADPH; al contrario, gli anticorpi neutralizzanti di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 non hanno avuto alcun effetto sulla formazione del metabolita di cabozantinib. Un anticorpo neutralizzante di CYP2C9 ha mostrato un effetto minimo sulla formazione del metabolita di cabozantinib (vale a dire, una riduzione <20%).

### Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale di cabozantinib in studi a dose singola condotti su volontari sani è pari a circa 120 ore. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance media (CL/F) allo stato stazionario nei pazienti affetti da neoplasia è pari a 4,4 L/h. In un periodo di raccolta di 48 giorni successivi a una dose singola di <sup>14</sup>C-cabozantinib nei volontari sani, circa l'81% della radioattività totale somministrata è stata recuperata nelle feci (il 54%) e nelle urine (il 27%).

### Farmacocinetica in popolazioni speciali di pazienti

#### Compromissione renale

I risultati di uno studio condotto su pazienti con compromissione renale indicano che i rapporti di media geometrica dei minimi quadrati relativi all'esposizione plasmatica di cabozantinib,  $C_{max}$  e  $AUC_{0-inf}$ , sono stati del 19% e del 30% più alti nei soggetti con compromissione renale lieve (90% CI per  $C_{max}$  dal 91,60% al 155,51%; per  $AUC_{0-inf}$  dal 98,79% al 171,26%) e del 2% e del 6-7% più alti (90% CI per  $C_{max}$  dal 78,64% al 133,52%; per  $AUC_{0-inf}$  dal 79,61% al 140,11%) nei soggetti con compromissione renale moderata rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma. I pazienti con compromissione renale grave non sono stati studiati.

#### Compromissione epatica

I risultati di uno studio condotto sui pazienti con compromissione epatica indicano che l'esposizione ( $AUC_{0-inf}$ ) è aumentata rispettivamente dell'81% e del 63% nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (90% CI per  $AUC_{0-inf}$ : dal 121,44% al 270,34% per compromissione epatica lieve e dal 107,37% al 246,67% per compromissione epatica moderata). I pazienti con compromissione epatica grave non sono stati studiati.

#### Razza

Non sono disponibili dati per stabilire differenze nella farmacocinetica in base alla razza.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali a livelli di esposizione simili a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza nell'impiego clinico, sono le seguenti:

In studi a dose ripetuta su ratti e cani con durata fino a 6 mesi, gli organi bersaglio della tossicità sono risultati l'apparato gastrointestinale, il midollo osseo, i tessuti linfoidali, il rene, il surrene e l'apparato riproduttivo. Il livello di "nessun effetto avverso osservato" (NOAEL) per questi risultati era inferiore ai livelli di esposizione clinica nell'uomo alla dose terapeutica desiderata.

Cabozantinib non ha mostrato potenziale mutageno o clastogeno in una batteria standard di saggi genotossici. Il potenziale carcinogenico di cabozantinib è stato valutato in due specie: il topotransgenico rasH2 e il ratto Sprague-Dawley. Nello studio di carcinogenicità a due anni nel ratto, l'effetto neoplastico correlati a cabozantinib è consistito in un aumento dell'incidenza di feocromocitoma benigno, da solo o in combinazione con feocromocitoma maligno/ complesso

della midollare del surrene in entrambi i sessi ad esposizioni ben inferiori rispetto a quelle previste nell'uomo. La rilevanza clinica delle lesioni neoplastiche osservate nei ratti è incerta, ma verosimilmente bassa. Cabozantinib non è risultato cancerogeno in modelli di topo di tipo rasH2 a un'esposizione leggermente superiore dell'esposizione terapeutica umana prevista.

Gli studi di fertilità nei ratti hanno mostrato una ridotta fertilità nei maschi e nelle femmine. Inoltre, è stata osservata ipospermatogenesi nei cani maschi a livelli di esposizione inferiori a quelli clinici nell'uomo alla dose terapeutica desiderata.

Sono stati realizzati studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli. Nei ratti, cabozantinib ha provocato perdita post-impianto, idrope fetale, palatoschisi/labioschisi, aplasia della cute e coda annodata o rudimentale. Nei conigli, cabozantinib ha causato modifiche dei tessuti molli del feto (dimensione ridotta della milza, lobo intermedio del polmone piccolo o mancante), e l'aumento dell'incidenza di malformazioni fetali totali. Il NOAEL per la tossicità embrio-fetale e i valori per la teratogenicità sono risultati sotto i livelli di esposizione clinica nell'uomo alla dose terapeutica desiderata.

I ratti giovani (paragonabili a una popolazione pediatrica >2 anni di età) a cui è stato somministrato cabozantinib hanno mostrato un aumento nei parametri di globuli bianchi, una diminuzione dell'ematopoiesi, un apparato riproduttivo femminile pubescente immaturo (senza ritardo nell'apertura vaginale), anomalie nei denti, riduzione della densità e del contenuto minerale osseo, pigmentazione epatica e iperplasia del dotto biliare. I reperti uterini/ovarici e la diminuzione dell'ematopoiesi sono apparsi transitori, mentre gli effetti sui parametri ossei e la pigmentazione epatica si sono mantenuti. Non sono state effettuate valutazioni su ratti giovani (paragonabili a una popolazione pediatrica <2 anni di età).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Sodio amidoglicolato  
Silice colloidale anidra  
Acido stearico

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Ossido di ferro nero (E172)  
Diossido di titanio (E171)

#### Inchiostro di stampa

Gommalacca  
Ossido di ferro nero (E172)  
Glicole propilenico

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.



#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni blister PVC/PE/PCTFE-Al con supporto in alluminio, sigillate in una confezione secondaria termosaldata.

Confezioni blister contenenti:

21 x 20 mg capsule (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 7 giorni)

Confezione per 28 giorni contenente:

84 capsule (4 confezioni blister da 21 x 20 mg) (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 28 giorni)

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/13/890/001 | 21 x 20 mg capsule (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 7 giorni)                               |
| EU/1/13/890/004 | 84 capsule (4 confezioni blister da 21 x 20 mg) (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 28 giorni) |

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2014

Data dell'ultimo rinnovo: 8 gennaio 2018

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
COMETRIQ 80 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg o 80 mg di cabozantinib. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

La capsula rigida è di colore grigio e presenta la scritta "XL184 20mg" stampata in nero sul corpo della stessa. La capsula contiene una polvere di colore bianco grezzo.

La capsula dura è di colore arancione e presenta la scritta "XL184 80mg" stampata in nero sul corpo della stessa. La capsula contiene una polvere di colore bianco grezzo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

COMETRIQ è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma midollare della tiroide in progressione, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico.

Per i pazienti in cui lo stato della mutazione RET (Rearranged during Transfection) non è conosciuto o è negativo, si deve prendere in considerazione la possibilità di un minore beneficio prima di decidere il trattamento del singolo paziente (vedere informazioni importanti nei paragrafi 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con COMETRIQ deve essere iniziata da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

#### Posologia

La dose raccomandata di COMETRIQ è pari a 140 mg una volta al giorno, assunta in forma di una capsula arancione da 80 mg e tre capsule grigie da 20 mg. Il trattamento deve continuare finché il paziente non riceva più beneficio clinico dalla terapia o finché si verifichi una tossicità inaccettabile.

Bisogna aspettarsi che la maggioranza dei pazienti trattati con COMETRIQ richiederà uno o più aggiustamenti della dose (riduzione e/o interruzione) a causa delle tossicità. I pazienti devono essere quindi sottoposti ad un attento monitoraggio durante le prime otto settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

La gestione delle sospette reazioni avverse al farmaco potrebbe richiedere l'interruzione temporanea e/o la riduzione della dose di COMETRIQ. Quando è necessaria la riduzione della dose, si raccomanda di ridurre la dose a 100 mg al giorno, da assumere sotto forma di una capsula arancione da 80 mg e una grigia da 20 mg; successivamente, si raccomanda di ridurla a 60 mg al giorno, sotto forma di tre capsule grigie da 20 mg.

Si raccomanda l'interruzione della dose per la gestione di tossicità di grado 3 CTCAE o superiore, o di tossicità intollerabili di grado 2.

Si raccomanda la riduzione della dose per reazioni che, qualora dovessero persistere, potrebbero diventare gravi o intollerabili.

Poiché la maggior parte degli eventi potrebbe verificarsi nella fase iniziale del trattamento, il medico deve valutare il paziente attentamente nel corso delle prime otto settimane di trattamento, per stabilire se sono necessarie modifiche della dose. Gli eventi che hanno normalmente un esordio precoce includono ipocalcemia, ipokaliemia, trombocitopenia, ipertensione, eritrodismetria palmo-plantare (PPES) ed eventi gastrointestinali (dolore addominale o a livello del cavo orale, infiammazione delle mucose, costipazione, diarrea, vomito).

Il verificarsi di alcune reazioni avverse gravi (quali fistola gastrointestinale) possono dipendere dalla dose cumulativa. Tali eventi potrebbero presentarsi in una fase più tardiva del trattamento.

Se il paziente dimentica una dose, questa non deve essere assunta se mancano meno di 12 ore alla dose successiva.

#### Altri medicinali concomitanti

Medicinali concomitanti che sono potenti inibitori di CYP3A4 devono essere utilizzati con cautela. Deve essere evitato l'utilizzo cronico di medicinali concomitanti che sono potenti induttori di CYP3A4 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Deve essere presa in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo senza o con un minimo potenziale di indurre o inibire CYP3A4.

#### Pazienti anziani

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose specifico per l'utilizzo di cabozantinib nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni). È stata tuttavia osservata una tendenza verso l'aumento del tasso di eventi avversi gravi in soggetti con 75 o più anni.

#### Razza

Sono disponibili pochi dati relativi alla somministrazione di cabozantinib in pazienti di razza non caucasica.

#### Compromissione renale

Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

L'uso di cabozantinib non è raccomandato in pazienti con compromissione renale grave, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione.

#### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, la dose raccomandata di cabozantinib corrisponde a 60 mg una volta al giorno. Monitorare gli eventi avversi e aggiustare o interrompere la dose secondo necessità (vedere paragrafo 4.2). L'uso di cabozantinib non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica grave, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione.

#### Pazienti con compromissione cardiaca

Sono disponibili dati limitati in pazienti con compromissione cardiaca. Non possono essere effettuate raccomandazioni specifiche relativamente alla dose.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cabozantinib in bambini con età <18 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Le capsule devono essere deglutite intere e non aperte. Ai pazienti deve essere spiegato di non mangiare per almeno 2 ore prima di assumere COMETRIQ e per 1 ora dopo la somministrazione dello stesso.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Le riduzioni e le interruzioni della dose si sono verificate rispettivamente nel 79% e nel 72% dei pazienti trattati con cabozantinib nello studio registrativo. Due riduzioni della dose sono state necessarie nel 41% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima riduzione della dose è stato pari a 43 giorni e il tempo mediano alla prima interruzione della dose è stato pari a 33 giorni. Si raccomanda quindi un attento monitoraggio dei pazienti durante le prime otto settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

#### Perforazioni, fistole e ascessi intra-addominali

Gravi perforazioni e fistole gastrointestinali, talvolta fatali, nonché ascessi intra-addominali sono stati osservati con cabozantinib. I pazienti che sono stati di recente sottoposti a radioterapia, che presentano malattia infiammatoria intestinale (es. Malattia di Crohn, colite ulcerosa, peritonite, o diverticolite), infiltrazione neoplastica di trachea, bronchi o esofago, che hanno complicanze dovute a una precedente chirurgia gastrointestinale (in particolare, quando associate a una guarigione ritardata o incompleta), o complicanze da una precedente radioterapia del torace (incluso il mediastino), devono essere valutati in maniera accurata prima di iniziare una terapia con cabozantinib e, successivamente, devono essere monitorati attentamente per rilevare sintomi di perforazioni o fistole. Nei casi di insorgenza di mucosite dopo l'inizio della terapia, si deve escludere la presenza di fistole non gastrointestinali. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta nei pazienti con perforazione gastrointestinale, o fistola gastrointestinale o non gastrointestinale.

#### Eventi tromboembolici

Sono stati osservati eventi di tromboembolia venosa e arteriosa con la somministrazione di cabozantinib. Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che sono a rischio di questi eventi o li hanno avuti precedentemente. Cabozantinib deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano un infarto miocardico acuto o altre complicanze tromboemboliche arteriose clinicamente significative.

#### Emorragia

Eventi emorragici sono stati osservati con la somministrazione di cabozantinib. I pazienti che hanno evidenza di coinvolgimento tumorale della trachea o dei bronchi, o anamnesi di emottisi prima dell'inizio del trattamento devono essere valutati attentamente prima di iniziare la terapia con cabozantinib. Cabozantinib non deve essere somministrato in pazienti con grave emorragia o emottisi recente.

#### Complicanze correlate alla guarigione di ferite

Complicanze correlate alla guarigione di ferite sono state osservate con cabozantinib. Il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto almeno 28 giorni prima di un intervento chirurgico programmato, laddove possibile. La decisione di riprendere la terapia con cabozantinib dopo

l'intervento deve essere basata sulla valutazione clinica dell'adeguata guarigione della ferita. Cabozantinib deve essere interrotto nei pazienti con complicanze nel processo di cicatrizzazione che richiedono un intervento medico.

#### Ipertensione

È stata osservata ipertensione in corso di trattamento con cabozantinib. Tutti i pazienti devono essere monitorati per ipertensione e trattati, se necessario, con terapia antipertensiva standard. In caso di ipertensione persistente nonostante l'uso di farmaci antipertensivi, la dose di cabozantinib deve essere ridotta. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta in caso di ipertensione grave e persistente nonostante la terapia antipertensiva e la riduzione della dose di cabozantinib. Nel caso di una crisi ipertensiva, la somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta.

#### Osteonecrosi

Sono stati osservati eventi di osteonecrosi della mandibola/mascella (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ) in seguito alla somministrazione di cabozantinib. Un esame del cavo orale deve essere effettuato prima di iniziare la terapia con cabozantinib e periodicamente durante il trattamento. I pazienti devono ricevere consigli relativamente alle pratiche di igiene orale. Per procedure dentali invasive, il trattamento con cabozantinib deve essere sospeso almeno 28 giorni prima dell'intervento chirurgico previsto, laddove possibile. Si deve usare cautela nei pazienti in trattamento con agenti associati all'osteonecrosi della mandibola/mascella, come i bifosfonati. Si deve interrompere la somministrazione di cabozantinib in pazienti con osteonecrosi della mandibola/mascella.

#### Eritrodisestesia palmo-plantare (PPES)

PPES è stata osservata con cabozantinib. In casi di PPES grave, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con cabozantinib. Il trattamento con cabozantinib deve essere ripreso ad una dose più bassa quando la PPES si è ridotta al grado 1.

#### Proteinuria

È stata osservata proteinuria con cabozantinib. Le proteine nelle urine devono essere monitorate regolarmente durante il trattamento con cabozantinib. L'assunzione di cabozantinib deve essere interrotta nei pazienti che hanno sviluppato sindrome nefrosica.

#### Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile

La Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile (RPLS), conosciuta anche come Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES) è stata osservata con cabozantinib. Il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto in pazienti con RPLS.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti che stanno assumendo farmaci antiaritmici, o pazienti con pre-esistente rilevante patologia cardiaca, bradicardia o squilibrio elettrolitico. In corso di trattamento con cabozantinib, deve essere preso in considerazione il monitoraggio periodico con elettrocardiogramma e valutazione degli elettroliti sierici (calcio, potassio e magnesio). Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4, che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di cabozantinib, deve essere utilizzato con cautela.

#### Induttori e inibitori di CYP3A4

Cabozantinib è un substrato del CYP3A4. La somministrazione concomitante di cabozantinib e ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento dell'esposizione plasmatica di cabozantinib. Si richiede cautela durante la somministrazione di cabozantinib con agenti che sono potenti inibitori del CYP3A4. La somministrazione concomitante di cabozantinib con rifampicina, potente induttore del CYP3A4, ha provocato una diminuzione dell'esposizione plasmatica di cabozantinib. Ne consegue che la somministrazione cronica di agenti che sono potenti induttori del CYP3A4 con cabozantinib deve essere evitata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Substrati della glicoproteina P (P-gp)

Cabozantinib è risultato essere un inibitore ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ma non un substrato, della glicoproteina P (P-gp) in un saggio bidirezionale con cellule MDCK-MDR1. Pertanto, cabozantinib potrebbe avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche di substrati di P-gp somministrati contemporaneamente. I pazienti devono essere informati sui rischi dell'assunzione di substrati della P-gp (ad es. fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digossina, colchicina, maraviroc, posaconazolo, ranolazina, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) in corso di trattamento con cabozantinib.

### Inibitori della MRP2

La somministrazione di inibitori della MRP2 può portare ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib. Quindi, l'uso concomitante di inibitori della MRP2 (ad esempio ciclosporina, efavirenz, emtricitabina) deve essere prudenzialmente valutato con cautela.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre fonti di interazione**

### Effetto di altri medicinali su cabozantinib

#### *Inibitori ed induttori del CYP3A4*

La somministrazione di ketoconazolo (400 mg al giorno per 27 giorni), potente inibitore del CYP3A4, in volontari sani ha diminuito la clearance di cabozantinib del 29% e ha aumentato del 38% l'esposizione plasmatica di cabozantinib (AUC) dopo dose singola. Di conseguenza, la somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (es. ritonavir, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, succo di pompelmo) con cabozantinib deve essere valutata con cautela.

La somministrazione di rifampicina (600 mg al giorno per 31 giorni), potente induttore del CYP3A4, in volontari sani ha aumentato la clearance di cabozantinib (4,3 volte) e ha diminuito del 77 % l'esposizione plasmatica (AUC) di cabozantinib dopo dose singola. La concomitante somministrazione cronica di potenti induttori del CYP3A4 (es. fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale o preparati a base di piante medicinali contenenti Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib deve quindi essere evitata.

#### *Agenti gastrici che modificano il pH*

La somministrazione congiunta dell'inibitore di pompa protonica (PPI) esomeprazolo (40 mg al giorno per 6 giorni) con un dosaggio singolo di 100 mg di cabozantinib a volontari sani non ha portato ad effetti clinicamente significativi sull'esposizione plasmatica di cabozantinib (AUC). Non è indicato alcun aggiustamento della dose quando agenti gastrici che modificano il pH (come PPI, antagonisti dei recettori H2 ed antiacidi) sono somministrati congiuntamente con cabozantinib.

#### *Inibitori della MRP2*

I dati *in vitro* dimostrano che cabozantinib è un substrato della MRP2. Pertanto la somministrazione di inibitori della MRP2 può portare ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib.

#### *Agenti sequestranti della bile*

Gli agenti sequestranti della bile come colestiramina e cholestigel possono interagire con cabozantinib e inficiarne l'assorbimento (o il riassorbimento), causando una potenziale diminuzione dell'esposizione (vedere paragrafo 5.2). Il significato clinico di queste interazioni potenziali non è conosciuto.

### Effetti del cabozantinib su altri medicinali

L'effetto di cabozantinib sulla farmacocinetica di steroidi contraccettivi non è stato esaminato. Poiché non può essere garantito un effetto contraccettivo inalterato, si raccomanda un metodo contraccettivo aggiuntivo come un metodo contraccettivo di barriera.

A causa dell'elevato legame di cabozantinib alle proteine plasmatiche (paragrafo 5.2) potrebbe verificarsi interazione da spiazzamento proteico plasmatico con warfarin. In caso di tale combinazione, i valori di INR devono essere monitorati.

#### *Substrati della Glicoproteina P*

Cabozantinib è risultato essere un inibitore ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ma non un substrato della glicoproteina P (P-gp) in un saggio bidirezionale con cellule MDCK-MDR1. Pertanto, cabozantinib potrebbe avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche di substrati dei P-gp somministrati contemporaneamente. I pazienti devono essere informati sui rischi dell'assunzione di substrati della P-gp (es. fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digossina, colchicina, maraviroc, posaconazolo, ranolazina, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) in corso di trattamento con cabozantinib.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne potenzialmente fertili/Contracezione in pazienti maschi e femmine

Alle donne potenzialmente fertili deve essere consigliato di evitare la gravidanza durante l'assunzione di cabozantinib. Anche le partner di pazienti maschi che stanno assumendo cabozantinib devono evitare la gravidanza. Devono essere utilizzati metodi efficaci di contraccezione da pazienti maschi e femmine e dai loro partner nel corso della terapia e per almeno 4 mesi successivamente al completamento della stessa. Poiché i contraccettivi orali potrebbero non essere considerati "metodi di contraccezione efficaci", essi devono essere utilizzati assieme ad un altro metodo, come un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.5).

##### Gravidanza

Non esistono studi in donne in stato di gravidanza che assumono cabozantinib. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti embrio-fetali e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non è conosciuto il rischio potenziale per gli esseri umani. Cabozantinib non deve essere assunto durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con cabozantinib.

##### Allattamento

Non si conosce se cabozantinib e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. A causa dei potenziali danni per il bambino, le madri devono interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento con cabozantinib e per almeno 4 mesi successivamente al completamento della terapia.

##### Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base di risultati non clinici relativi alla sicurezza, la fertilità degli uomini e delle donne può essere compromessa dal trattamento con cabozantinib (vedere paragrafo 5.3). Sia gli uomini che le donne devono essere consigliati sulle modalità di preservazione della fertilità prima del trattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Cabozantinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse quali affaticamento e debolezza sono state associate a cabozantinib. Si raccomanda quindi cautela quando si guidano o mettono in funzione macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi più comuni associate a cabozantinib sono polmonite, infiammazione della mucosa, ipocalcemia, disfagia, disidratazione, embolia polmonare ed ipertensione. Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado (occorse in almeno il 20% dei pazienti) includono diarrea, PPES, diminuzione del peso, diminuzione dell'appetito, nausea, affaticamento, disgeusia, cambiamenti del colore dei capelli, ipertensione, stomatite, costipazione, vomito, infiammazione delle mucose, astenia e disfonia.

Le più comuni anomalie riscontrate nei parametri di laboratorio sono state: aumento di aspartato aminotransferasi (AST), aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aumento di fosfatasi alcalina

(ALP), linfopenia, ipocalcemia, neutropenia, trombocitopenia, ipofosfatemia, iperbilirubinemia, ipomagnesemia e ipokaliemia.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 secondo la classificazione MedDRA per sistemi ed organi e categorie di frequenza. Le frequenze sono basate su tutti i gradi e sono definite come: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1: Reazioni avverse riportate con cabozantinib**

| <b>Classificazioni e per sistemi e organi MedDRA</b> | <b>Molto comuni (<math>\geq 1/10</math>)</b>   | <b>Comuni (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>   | <b>Non comuni (<math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math>)</b>   | <b>Non nota</b>    |
|--|--|--|---|--------------------|
| Infezioni e infestazioni                             |  | ascesso (viscerale, cutaneo, dentale), polmonite, follicolite, infezione fungina (cutanea, orale o genitale) | aspergilloma  |                    |
| Patologie endocrine                                  |  | ipotiroidismo  |   |                    |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione          | diminuzione dell'appetito, ipocalcemia, ipofosfatemia, iperbilirubinemia, ipokaliemia, ipomagnesemia | disidratazione, ipoalbuminemia   |   |                    |
| Disturbi psichiatrici                                |  | ansia, depressione, stato confusionale   | Sogni inconsueti, delirio   |                    |
| Patologie del sistema nervoso                        | disgeusia, emicrania, capogiri   | Accidente cerebrovascolare, neuropatia periferica, parestesie, ageusia, tremore                              | atassia, disturbo dell'attenzione, encefalopatia epatica, perdita di coscienza, disturbo del linguaggio, , encefalopatia posteriore reversibile |                    |
| Patologie dell'occhio                                |  | Visione offuscata  | cataratta, congiuntivite  |                    |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto              |  | Dolore auricolare, tinnito   | ipoacusia   |                    |
| Patologie cardiache                                  |  | fibrillazione atriale  | angina pectoris, tachicardia sopraventricolare  | Infarto miocardico |
| Patologie vascolari                                  | ipertensione   | ipotensione, trombosi venosa, pallore, freddo alle estremità   | Trombosi arteriosa  |                    |



| <b>Classificazion<br/>e per sistemi e<br/>organi<br/>MedDRA</b>          | <b>Molto comuni<br/>(≥1/10)</b>   | <b>Comuni<br/>(≥1/100, &lt;1/10)</b>  | <b>Non comuni<br/>(≥1/1.000, &lt;1/100)</b> | <b>Non nota</b> |
|--|---|---|---|-----------------|
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        | disfonia, dolore dell'orofaringe  | fistola non gastrointestinale (tracheale, del pneumomediastino, tracheo-esofagea), embolia polmonare, emorragia dell'apparato respiratorio (polmonare, bronchiale, tracheale), polmonite da aspirazione | atelettasia, edema alla faringe, polmonite  |                 |
| Patologie gastrointestinali  | diarrea, nausea, stomatite, costipazione, vomito, dolore addominale, dispepsia, disfagia, glossodinia                 | Perforazione gastrointestinale, emorragia gastrointestinale, pancreatite, emorroidi, ragade anale, infiammazione anale, cheilite  | fistola gastrointestinale, esofagite        |                 |
| Patologie epatobiliari   |   | colecistiti   |   |                 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Eritrodisestesia palmo-plantare, alterazione del colore dei capelli, eruzioni cutanee, pelle secca, alopecia, eritema | ipercheratosi, acne, vesciche, crescita anomala dei capelli, esfoliazione cutanea, ipopigmentazione cutanea   | Ulcera cutanea, teleangectasia              |                 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | artralgia, spasmi muscolari   | Dolori muscolo-scheletrici toracici, osteonecrosi della mandibola/mascella  | Rabdomiolisi                                |                 |
| Patologie renali e urinarie  |   | Proteinuria, disuria, ematuria  | Insufficienza renale acuta                  |                 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella                    |   |   | amenorrea, emorragia vaginale               |                 |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | fatigue, infiammazione delle mucose, astenia  | Cicatizzazione alterata, brividi, edema facciale  | cisti, dolore facciale, edema localizzato   |                 |

| <b>Classificazion<br/>e per sistemi e<br/>organi<br/>MedDRA</b> | <b>Molto comuni<br/>(≥1/10)</b>  | <b>Comuni<br/>(≥1/100, &lt;1/10)</b>  | <b>Non comuni<br/>(≥1/1.000, &lt;1/100)</b>  | <b>Non nota</b> |
|---|--|---------------------------------------|--|-----------------|
| Esami diagnostici   | diminuzione del peso, aumento di ALT, AST, e ALP nel siero, aumento di LDH nel sangue, aumento di TSH nel sangue, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia | Aumento di creatinachinasi nel sangue | Diminuzione del tempo di tromboplastina parziale attivata, aumento della conta degli eosinofili, aumento della conta piastrinica |                 |

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Un valore dell'ormone tireostimolante (TSH) superiore alla norma dopo la prima dose è stato osservato nel 57% dei pazienti trattati con cabozantinib vs. il 19% dei pazienti trattati con placebo (a prescindere dai valori basali). Il 92% dei pazienti nel braccio con cabozantinib ha avuto una tiroidectomia precoce, mentre l'89% stava assumendo ormoni tiroidei prima dell'inizio del trattamento.

In uno studio clinico controllato in pazienti affetti da tumore è stato osservato un aumento dell'intervallo QT, corretto secondo Fridericia (QTcF), di 10 - 15 ms rispetto al basale il Giorno 29 (ma non il Giorno 1) dopo l'inizio del trattamento con cabozantinib (ad una dose di 140 mg una volta al giorno). Tale effetto non è stato associato ad una modificazione della morfologia dell'onda cardiaca o a comparsa di anomalie del ritmo. Nessun soggetto trattato con cabozantinib ha avuto un QTcF >500 ms.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di cabozantinib e non è stato determinato quali possano essere i sintomi in seguito a sovradosaggio.

Qualora si sospetti sovradosaggio, l'assunzione di cabozantinib deve essere interrotta e deve essere predisposta una terapia di supporto. I parametri clinici metabolici di laboratorio devono essere monitorati almeno settimanalmente o secondo quando considerato adeguato clinicamente, al fine di valutare qualsiasi possibile tendenza a variazioni. Le reazioni avverse associate al sovradosaggio devono essere trattate con una terapia sintomatica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agente antineoplastico, inibitore delle protein-chinasi, codice ATC: L01XE26.

#### Meccanismo d'azione

Cabozantinib è una molecola di piccole dimensioni che inibisce diversi recettori tirosin chinasi (RTK, *receptor tyrosine kinases*) coinvolti nella crescita del tumore e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo patologico e nella progressione metastatica del tumore. Cabozantinib è stato

valutato per la sua attività inibitoria nei confronti di una serie di chinasi ed è stato individuato come un inibitore di MET (proteina recettore per il fattore di crescita epatocitico) e dei recettori di VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare [*vascular endothelial growth factor*]). Inoltre, cabozantinib inibisce altre tirosin chinasi tra cui RET, il recettore di GAS6 (AXL), il recettore del fattore delle cellule staminali (KIT), nonché la Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3).

#### Effetti farmacodinamici

In una vasta gamma di modelli tumorali pre-clinici, cabozantinib ha mostrato effetti correlati alla dose di inibizione della crescita tumorale, di regressione del tumore e/o inibizione delle metastasi.

L'efficacia di cabozantinib è stata osservata in pazienti con carcinoma midollare della tiroide con RET mutato o non mutato (wild-type).

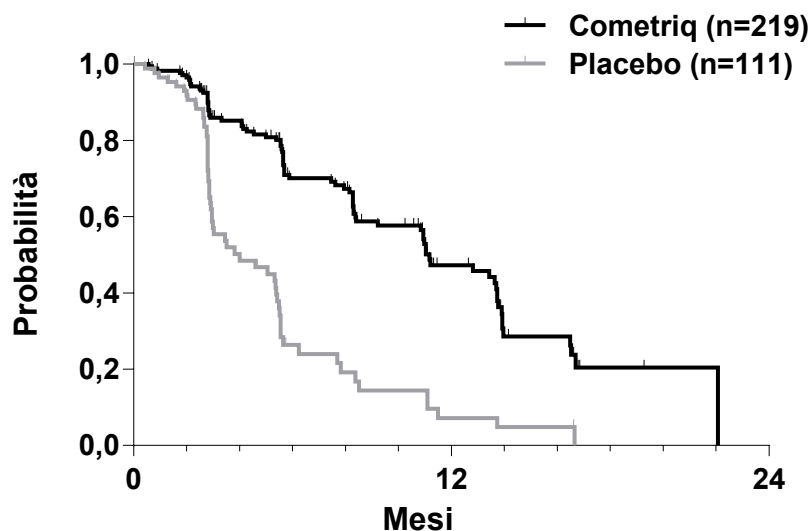
#### Dati clinici nel tumore midollare della tiroide (MTC)

Uno studio multi-centrico, randomizzato e in doppio cieco che ha confrontato cabozantinib (N = 219) con placebo (N = 111) è stato condotto in pazienti con MTC non operabile localmente avanzato o metastatico e in progressione radiografica documentata di malattia entro 14 mesi prima dell'arruolamento nello studio. L'obiettivo primario era confrontare la sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression-free survival*) in pazienti trattati con cabozantinib vs. pazienti che assumevano placebo. Gli obiettivi secondari erano il confronto del tasso di risposta complessiva (ORR, *overall response rate*) e la sopravvivenza globale (OS, *overall survival*). Nella valutazione di PFS e ORR è stata utilizzata la revisione centralizzata, indipendente in cieco dei dati di imaging. I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile.

Il risultato dell'analisi di PFS, sulla base di una revisione centralizzata secondo i criteri di valutazione RECIST, ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nella durata della PFS con cabozantinib verso placebo: la durata mediana è stata di 11,2 mesi per soggetti nel braccio con cabozantinib verso 4,0 mesi per i soggetti nel braccio con placebo (rapporto di rischio stratificato [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Figura 1). I risultati della PFS sono risultati essere coerenti in tutti i sottogruppi identificati in base alle caratteristiche basali e demografiche, tra cui il precedente trattamento con inibitori di tirosin-chinasi (che potevano comprendere agenti con azione su processi biochimici associati all'anti-angiogenesi), lo stato mutazionale RET (includendo soggetti per cui è stato documentato che non presentavano mutazioni di RET), il precedente trattamento con antitumorali o radioterapia, o la presenza di metastasi ossee.

L'ORR è stato pari rispettivamente al 27,9 % e allo 0 % in soggetti nel braccio con cabozantinib e in con quelli nel braccio placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabella 2). La durata mediana delle risposte obiettive è stata pari a 14,6 mesi (95% CI: 11,1; 17,5) per soggetti nel braccio con cabozantinib.

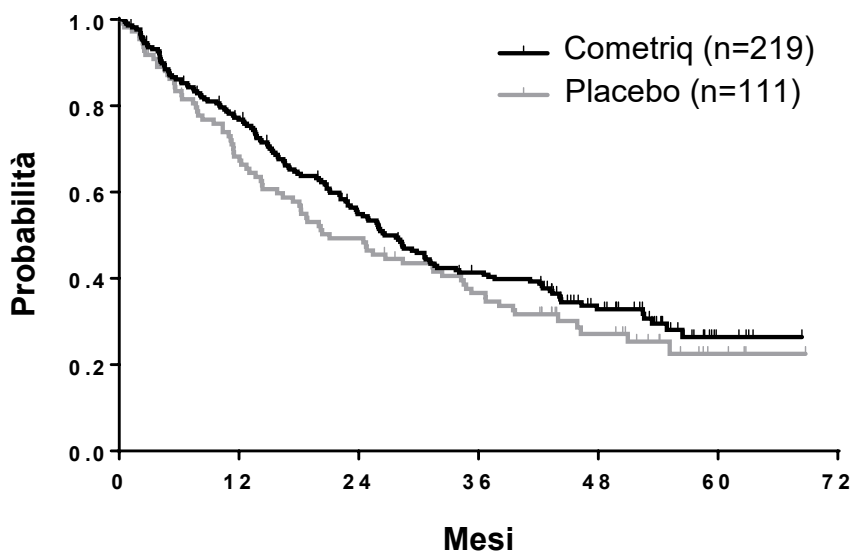
**Figura 1: Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza libera da progressione**



| Numero di soggetti a rischio |     |     |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Mese                         | 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'analisi finale della sopravvivenza globale (OS) è stata condotta dopo 218 eventi (decessi) avvenuti e mostra una tendenza all'aumento della sopravvivenza mediana pari a 5,5 mesi nel braccio con cabozantinib: mediana (mesi) 26,6 cabozantinib vs. 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% IC: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

**Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione**



**Tabella 2: Riassunto dei risultati principali di efficacia**

|   | <b>Cabozantinib</b>                 | <b>Placebo</b>            |
|---|-------------------------------------|---------------------------|
| <b>Sopravvivenza libera da progressione mediana</b>           | 11,2 mesi                           | 4,0 mesi                  |
|   | HR: 0,28 (0,19, 0,40)<br>p <0,0001  |                           |
| <b>Sopravvivenza globale mediana</b>                          | 26,6 mesi                           | 21,1 mesi                 |
|   | HR: 0,85 (0,64, 1,12)<br>p = 0,2409 |                           |
| <b>Tasso di risposta complessiva<sup>a</sup> (95% CI)</b>     | 27,9%<br>(21,9%, 34,5%)             | 0%                        |
|   | p <0,0001                           |                           |
| <b>Durata della Risposta; Mediana (95% CI)</b>                | 14,6 mesi<br>(11,1, 17,5)           | N/A                       |
| <b>Tasso di controllo della malattia<sup>b</sup> (95% CI)</b> | 55,3%<br>(48,3%, 62,2%)             | 13,5%<br>(7,6%, 21,6%)    |
| <b>Risposta in base a calcitonina<sup>a</sup></b>             | 47%<br>(49/104) <sup>c</sup>        | 3%<br>(1/40) <sup>c</sup> |
| <b>Risposta in base a CEA<sup>a</sup></b>                     | 33%<br>(47/143) <sup>c</sup>        | 2%<br>(1/55) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Risposta = CR + PR

<sup>b</sup> Tasso di controllo della malattia = SD + ORR

<sup>c</sup> Include pazienti che sono stati valutati per la risposta

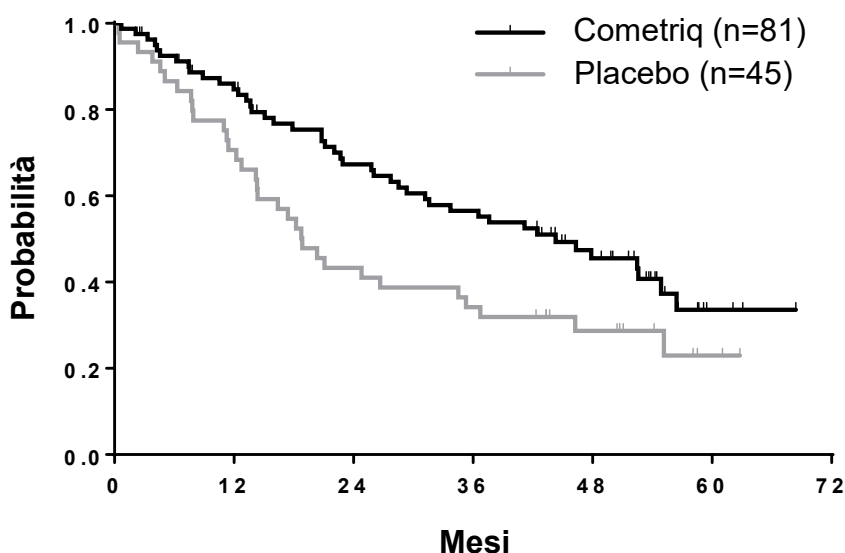
#### Stato della mutazione RET

Dei 215 soggetti con dati sufficienti per stabilire lo stato mutazionale, il 78,6% (n=169) è stato classificato come positivo per mutazione di *RET* (126 dei quali erano positivi per la mutazione M918T), ed il 21,4% (n=46) è stato classificato come negativo per mutazione di *RET*. Per altri 115 soggetti, lo stato mutazionale di *RET* non poteva essere determinato o è stato considerato non chiaro. Tutti e tre i sottogruppi hanno mostrato un aumento di PFS nel braccio con cabozantinib rispetto al braccio con placebo (HR di 0,23, 0,53 e 0,30 nei sottogruppi con stato mutazionale di *RET* positivo, negativo e non noto, rispettivamente). I tassi di risposta obiettiva misurati in questi sottogruppi sono stati generalmente coerenti con i risultati sulla PFS, con tassi di risposta del tumore pari al 32%, 22% e al 25% rispettivamente nei sottogruppi con stato mutazionale di *RET* positivo, negativo e non noto.

Un'ulteriore analisi genetica ha mostrato che una piccola proporzione di pazienti presenta mutazioni somatiche tumorali in *HRAS*, *KRAS*, o *NRAS*. Questi pazienti (n=16) hanno mostrato un significativo prolungamento della PFS (HR di 0,15) ed un tasso di risposta obiettiva pari al 31%. I pazienti negativi alla mutazione di *RET* e senza evidenza di mutazione di *RAS* (n=33) hanno mostrato una diminuzione del beneficio nella PFS con cabozantinib (HR di 0,87) nonché un tasso di risposta del 18% inferiore rispetto agli altri sottogruppi definiti secondo lo stato mutazionale.

Un miglioramento significativo in OS è stato riscontrato nel sottogruppo di pazienti positivi alla mutazione M918T di *RET* (n=81/219, braccio con cabozantinib): 44,3 mesi nel braccio con cabozantinib vs. 18,9 mesi nel braccio con placebo (HR = 0,60, p = 0,0255). Non è stato registrato alcun miglioramento in OS per i sottogruppi negativi alla mutazione *RET* M918T e stato mutazionale non noto.

#### **Figura 3: Analisi di Kaplan-Meier dell'OS tra soggetti con mutazione *RET* M918T**



### Popolazione pediatrica

L’Agenzia Europea del Farmaco ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con cabozantinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento delle neoplasie solide maligne (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale ed il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di cabozantinib, i picchi delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib sono raggiunti da 2 a 5 ore dopo la dose. I profili temporali di concentrazione plasmatica mostrano un secondo picco di assorbimento circa 24 ore dopo la somministrazione, ciò suggerisce che cabozantinib può essere sottoposto a ricircolo enteroepatico.

La somministrazione ripetuta giornaliera di cabozantinib a 140 mg per 19 giorni ha determinato un accumulo medio di circa 4-5 volte di cabozantinib (sulla base dei valori AUC) rispetto alla somministrazione di una singola dose; lo stato stazionario è stato raggiunto intorno al Giorno 15.

Un pasto con alimenti ricchi di grassi ha aumentato moderatamente i valori di  $C_{max}$  e AUC (rispettivamente del 41% e 57%) rispetto a condizioni di digiuno in volontari sani a cui è stata somministrata una singola dose orale di 140 mg di cabozantinib. Non vi sono informazioni sul preciso effetto del cibo quando quest’ultimo è assunto un’ora dopo la somministrazione di cabozantinib.

### Distribuzione

Cabozantinib è altamente legato alle proteine umane plasmatiche *in vitro* ( $\geq 99,7\%$ ). Sulla base del modello farmacocinetico di popolazione, il volume di distribuzione (V/F) è pari circa a 349 L (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Il legame con le proteine non è risultato alterato in soggetti con funzionalità epatica o renale lievemente o moderatamente compromessa.

### Biotrasformazione

Cabozantinib è metabolizzato *in vivo*. Quattro metaboliti sono presenti nel plasma ad esposizioni (AUC) maggiori del 10% rispetto al metabolita progenitore: XL184-N-ossido, prodotto di scissione dell’ammide XL184, XL184 monoidrossi solfato e il prodotto di scissione solfato del 6-desmetil ammide. I due metaboliti non coniugati (XL184-N-ossido e prodotto della scissione dell’ammide

XL184), che rappresentano ognuno <10% dell'esposizione totale correlata al farmaco, possiedono <1% della potenza di inibizione della chinasi rispetto a cabozantinib.

Cabozantinib è un substrato del metabolismo *in vitro* di CYP3A4, dal momento che un anticorpo neutralizzante CYP3A4 ha inibito la formazione del metabolita XL184 N-ossido per una quantità >80% in un'incubazione in microsomi di fegato umano (HLM) catalizzata da NADPH; al contrario, gli anticorpi neutralizzanti di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 non hanno avuto alcun effetto sulla formazione del metabolita di cabozantinib. Un anticorpo neutralizzante di CYP2C9 ha mostrato un effetto minimo sulla formazione del metabolita di cabozantinib (vale a dire, una riduzione <20%).

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale di cabozantinib in studi a dose singola condotti su volontari sani è pari a circa 120 ore. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance media (CL/F) allo stato stazionario nei pazienti affetti da neoplasia è pari a 4,4 L/h. In un periodo di raccolta di 48 giorni successivi a una dose singola di <sup>14</sup>C-cabozantinib nei volontari sani, circa l'81% della radioattività totale somministrata è stata recuperata nelle feci (il 54%) e nelle urine (il 27%).

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali di pazienti

##### Compromissione renale

I risultati di uno studio condotto su pazienti con compromissione renale indicano che i rapporti di media geometrica dei minimi quadrati relativi all'esposizione plasmatica di cabozantinib,  $C_{max}$  e  $AUC_{0-inf}$ , sono stati del 19% e del 30% più alti nei soggetti con compromissione renale lieve (90% CI per  $C_{max}$  dal 91,60% al 155,51%; per  $AUC_{0-inf}$  dal 98,79% al 171,26%) e del 2% e del 6-7% più alti (90% CI per  $C_{max}$  dal 78,64% al 133,52%; per  $AUC_{0-inf}$  dal 79,61% al 140,11%) nei soggetti con compromissione renale moderata rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma. I pazienti con compromissione renale grave non sono stati studiati.

##### Compromissione epatica

I risultati di uno studio condotto sui pazienti con compromissione epatica indicano che l'esposizione ( $AUC_{0-inf}$ ) è aumentata rispettivamente dell'81% e del 63% nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (90% CI per  $AUC_{0-inf}$ : dal 121,44% al 270,34% per compromissione epatica lieve e dal 107,37% al 246,67% per compromissione epatica moderata). I pazienti con compromissione epatica grave non sono stati studiati.

##### Razza

Non sono disponibili dati per stabilire differenze nella farmacocinetica in base alla razza.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali a livelli di esposizione simili a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza nell'impiego clinico, sono le seguenti:

In studi a dose ripetuta su ratti e cani con durata fino a 6 mesi, gli organi bersaglio della tossicità sono risultati l'apparato gastrointestinale, il midollo osseo, i tessuti linfoidei, il rene, il surrene e l'apparato riproduttivo. Il livello di "nessun effetto avverso osservato" (NOAEL) per questi risultati era inferiore ai livelli di esposizione clinica nell'uomo alla dose terapeutica desiderata.

Cabozantinib non ha mostrato potenziale mutageno o clastogeno in una batteria standard di saggi genotossici. Il potenziale carcinogenico di cabozantinib è stato valutato in due specie: il topo transgenico rasH2 ed il ratto Sprague-Dawley. Nello studio di carcinogenicità a due anni nel ratto, l'effetto neoplastico correlato a cabozantinib è consistito in un aumento dell'incidenza di feocromocitoma benigno, da solo o in combinazione con feocromocitoma maligno/ complesso della midollare del surrene in entrambi i sessi ad esposizioni ben inferiori rispetto a quelle previste nell'uomo. La rilevanza clinica delle lesioni neoplastiche osservate nei ratti è incerta,

ma verosimilmente bassa. Cabozantinib non è risultato cancerogeno in modelli di topo di tipo rasH2 ad un'esposizione leggermente superiore all'esposizione terapeutica umana prevista.

Gli studi di fertilità nei ratti hanno mostrato una ridotta fertilità nei maschi e nelle femmine. Inoltre, è stata osservata ipospermatogenesi nei cani maschi a livelli di esposizione inferiori a quelli clinici nell'uomo alla dose terapeutica desiderata.

Sono stati realizzati studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli. Nei ratti, cabozantinib ha provocato perdita post-impianto, idrope fetale, palatoschisi/labioschisi, aplasia della cute e coda annodata o rudimentale. Nei conigli, cabozantinib ha causato modifiche dei tessuti molli del feto (dimensione ridotta della milza, lobo intermedio del polmone piccolo o mancante), e l'aumento dell'incidenza di malformazioni fetali totali. Il NOAEL per la tossicità embrio-fetale ed i valori per la teratogenicità sono risultati sotto i livelli di esposizione clinica nell'uomo alla dose terapeutica desiderata.

I ratti giovani (paragonabili ad una popolazione pediatrica >2 anni di età) a cui è stato somministrato cabozantinib hanno mostrato un aumento nei parametri di globuli bianchi, una diminuzione dell'ematopoiesi, un apparato riproduttivo femminile pubescente immaturo (senza ritardo nell'apertura vaginale), anomalie nei denti, riduzione della densità e del contenuto minerale osseo, pigmentazione epatica ed iperplasia del dotto biliare. I reperti uterini/ovarici e la diminuzione dell'ematopoiesi sono apparsi transitori, mentre gli effetti sui parametri ossei e la pigmentazione epatica si sono mantenuti. Non sono state effettuate valutazioni su ratti giovani (paragonabili ad una popolazione pediatrica <2 anni di età).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Sodio amido glicolato  
Silice colloidale anidra  
Acido stearico

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Ossido di ferro nero (E172) (solo per le capsule di 20 mg)  
Ossido di ferro rosso (E172) (solo per le capsule di 80 mg)  
Diossido di titanio (E171)

#### Inchiostro di stampa

Gommalacca  
Ossido di ferro nero (E172)  
Glicole propilenico

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.



#### **6.4 Precauzioni speciali per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni blister PVC/PE/PCTFE-Al con supporto in alluminio, sigillate in una confezione secondaria termosaldata.

Confezioni blister contenenti:

7 x 20 mg e 7 x 80 mg capsule (dose giornaliera di 100 mg; fornitura per 7 giorni)

21 x 20 mg e 7 x 80 mg capsule (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 7 giorni)

Confezione per 28 giorni contenente:

56 capsule (4 confezioni blister di: 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 100 mg; fornitura per 28 giorni)

112 capsule (4 confezioni blister di: 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 28 giorni)

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg e 7 x 80 mg capsule (dose giornaliera di 100 mg; fornitura per 7 giorni)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg e 7 x 80 mg capsule (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 7 giorni)

EU/1/13/890/005 56 capsule (4 confezioni blister di: 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 100 mg; fornitura per 28 giorni)

EU/1/13/890/006 112 capsule (4 confezioni blister di: 21 x 20 mg and 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 28 giorni)

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2014

Data dell'ultimo rinnovo: 8 gennaio 2018

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali:<http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio(RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

## **E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 7 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

| <b>Descrizione</b>  | <b>Termine</b>   |
|---|--|
| <p data-bbox="177 194 1177 259">Studio di confronto della dose (XL-184-401) (140 mg vs 60 mg) in 112 pazienti con carcinoma midollare della tiroide ereditario o sporadico.</p> <p data-bbox="177 297 1177 427">I pazienti con forme sia sporadiche che ereditarie di MTC saranno qualificati per lo studio. Devono essere raccolti campioni freschi di tumore per analisi tumorali genetiche dal più recente sito metastatico nei pazienti registrati in questo studio di confronto di dosi.</p> <p data-bbox="177 465 1177 880">I campioni saranno sottoposti alla valutazione delle mutazioni RET e RAS. I campioni di tessuti tumorali saranno inizialmente sottoposti a valutazione istologica, arricchimento manuale delle cellule tumorali e isolamento del DNA. La qualità dei campioni di DNA risultanti sarà valutata attraverso un test di amplificazione basato su PCR, nonché attraverso il sequenziamento con metodo Sanger per RET M918T. Un campione di sostituzione sarà richiesto qualora un campione originale non vada a buon fine durante il test di qualità PCR o quello con sequenziamento attraverso il metodo Sanger. Sarà realizzato il sequenziamento di nuova generazione degli esoni RET 10, 11 e 13-16, il quale copre la stragrande maggioranza delle mutazioni RET note. Inoltre, i campioni saranno valutati per verificare le mutazioni in punti caldi di geni RAS (geni HRAS, KRAS, e NRAS).</p> <p data-bbox="177 918 1177 1072">Le valutazioni PK saranno richieste per tutti i soggetti (entrambi i gruppi di dose). I risultati saranno utilizzati per valutare l'esposizione a cabozantinib a livelli di dose di 60 e 140 mg, nonché per caratterizzare ulteriormente i modelli di popolazione PK e i rapporti della risposta all'esposizione di cabozantinib e dei possibili metaboliti in questa popolazione.</p> | <p data-bbox="1182 194 1417 259">30 settembre 2020</p> |

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE BLISTER, da 60 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
Cabozantinib

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigida contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg di cabozantinib.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsule rigide 20 mg  
Dose di 60 mg

Confezione per la dose giornaliera di 60 mg  
21 capsule da 20 mg (dose di 60 mg al giorno per una fornitura di 7 giorni)  
Ogni dose giornaliera di 60 mg è costituita da tre capsule grigie da 20 mg.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Foglio illustrativo all'interno dell'involucro.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

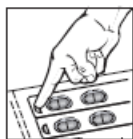
Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Istruzioni per l'assunzione

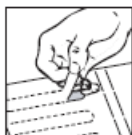
Assumere tutte le capsule presenti in una striscia ogni giorno senza cibo (i pazienti devono digiunare da 2 ore prima fino a 1 ora dopo aver preso la capsula). Registrare la data della prima dose.

1. Fare pressione sulla linguetta





2. Rimuovere la carta sul retro



3. Estrarre la capsula attraverso la pellicola



## **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

## **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore 25°C.

## **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

## **12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/001

## **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

## **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
Dose di 60 mg al giorno

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONTENITORE ESTERNO PER LA CONFEZIONE PER UNA FORNITURA DI 28 GIORNI, da 60 mg (INCLUDE BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
Cabozantinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigida contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg di cabozantinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Dose di 60 mg

Confezione per 28 giorni: 84 capsule (4 confezioni blister di: 21 x 20 mg capsule) per la dose giornaliera di 60 mg per una fornitura di 28 giorni.

Ogni dose giornaliera di 60 mg è costituita da tre capsule grigie da 20 mg.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Per le istruzioni sullo smaltimento fare riferimento alle singole confezioni blister.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/004      84 capsule (4 confezioni blister di 21 x 20 mg) (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 28 giorni)

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
Dose di 60 mg al giorno

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**CONFEZIONE BLISTER DEL CONFEZIONE PER 28 GIORN da 60 mg (SENZA BLUE BOX)**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
Cabozantinib

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigida contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg di cabozantinib.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide  
20 mg  
Dose di 60 mg

21 capsule da 20 mg (dose di 60 mg al giorno per una fornitura di 7 giorni). Il componente di una confezione per 28 giorni non può essere venduto separatamente.

Confezione per la dose giornaliera di 60 mg  
Ogni dose giornaliera di 60 mg è costituita da tre capsule grigie da 20 mg.

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Foglio illustrativo all'interno dell'involucro.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Istruzioni per l'assunzione

Assumere tutte le capsule presenti in una striscia ogni giorno senza cibo (i pazienti devono digiunare da 2 ore prima fino a 1 ora dopo aver preso la capsula). Registrare la data della prima dose.

1. Fare pressione sulla linguetta



2. Rimuovere la carta sul retro



3. Estrarre la capsula attraverso la pellicola



## **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

## **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

## **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

## **12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/004      84 capsule (4 confezioni blister di 21 x 20 mg) (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 28 giorni)

## **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

## **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**CONFEZIONE BLISTER, da 100 mg**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
COMETRIQ 80 mg capsule rigide  
Cabozantinib

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigida contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg o 80 mg di cabozantinib.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide  
20 mg e 80 mg  
Dose di 100 mg

Confezione per la dose giornaliera di 100 mg  
7 capsule da 20 mg e 7 capsule da 80 mg (dose di 100 mg al giorno per una fornitura di 7 giorni)  
Ogni dose giornaliera di 100 mg è costituita da una combinazione di una capsula grigia da 20 mg e una capsula arancione da 80 mg.

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Foglio illustrativo all'interno dell'involucro.

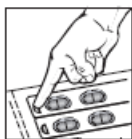
### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

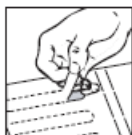
Istruzioni per l'assunzione  
Assumere tutte le capsule presenti in una striscia ogni giorno senza cibo (i pazienti devono digiunare da 2 ore prima fino a 1 ora dopo aver preso la capsula). Registrare la data della prima dose.

1. Fare pressione sulla linguetta





2. Rimuovere la carta sul retro



3. Estrarre la capsula attraverso la pellicola



#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

#### **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

#### **12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/002

#### **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

#### **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

#### **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dose di 100 mg al giorno

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONTENITORE ESTERNO PER LA CONFEZIONE PER UNA FORNITURA DI 28 GIORNI da 100 mg (INCLUDE BLUE BOX)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
COMETRIQ 80 mg capsule rigide  
Cabozantinib

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigide contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg o 80 mg di cabozantinib.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Dose di 100 mg

Confezione per 28 giorni: 56 capsule (4 confezioni blister di: 7 x 20 mg capsule e 7 x 80 mg capsule) per la dose giornaliera di 100 mg per una fornitura di 28 giorni.

Ogni dose giornaliera di 100 mg è costituita da una combinazione di una capsula grigia da 20 mg e una capsula arancione da 80 mg.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Per le istruzioni sullo smaltimento fare riferimento alle singole confezioni blister.

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/005      56 capsule (4 confezioni blister di 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 100 mg; fornitura per 28 giorni)

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dose di 100 mg al giorno

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE BLISTER DEL CONFEZIONE PER 28 GIORN da 100 mg (SENZA BLUE BOX)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
COMETRIQ 80 mg capsule rigide  
Cabozantinib

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigide contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg o 80 mg di cabozantinib.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsule rigide  
20 mg e 80 mg  
Dose di 100 mg

7 capsule da 20 mg e 7 capsule da 80 mg (dose di 100 mg al giorno per una fornitura di 7 giorni). Il componente di una confezione per 28 giorni non può essere venduto separatamente.

Confezione per la dose giornaliera di 100 mg  
Ogni dose giornaliera di 100 mg è costituita da una combinazione di una capsula grigia da 20 mg e una capsula arancione da 80 mg.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Foglio illustrativo all'interno dell'involucro.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Istruzioni per l'assunzione  
Assumere tutte le capsule presenti in una striscia ogni giorno senza cibo (i pazienti devono digiunare da 2 ore prima fino a 1 ora dopo aver preso la capsula). Registrare la data della prima dose.

1. Fare pressione sulla linguetta



2. Rimuovere la carta sul retro



3. Estrarre la capsula attraverso la pellicola



## **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

## **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

## **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

## **12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/005      56 capsule (4 confezioni blister di 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 100 mg fornitura per 28 giorni)

## **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**CONFEZIONE BLISTER, da 140 mg**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
COMETRIQ 80 mg capsule rigide  
Cabozantinib

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigide contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg o 80 mg di cabozantinib.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide  
20 mg e 80 mg  
Dose di 140 mg

Confezione per la dose giornaliera di 140 mg  
21 capsule da 20 mg e 7 capsule da 80 mg (dose di 140 mg al giorno per una fornitura di 7 giorni)  
Ogni dose giornaliera di 140 mg è costituita da una combinazione di tre capsule grigie da 20 mg e una capsula arancione da 80 mg.

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Foglio illustrativo all'interno dell'involucro.

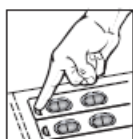
### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

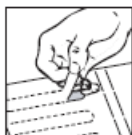
Istruzioni per l'assunzione  
Assumere tutte le capsule in maniera consecutiva ogni giorno senza cibo (i pazienti devono digiunare da 2 ore prima fino a 1 ora dopo aver preso la capsula). Registrare la data della prima dose.

1. Fare pressione sulla linguetta

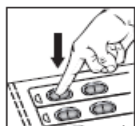




2. Rimuovere la carta sul retro



3. Estrarre la capsula attraverso la pellicola



#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

#### **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

#### **12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/003

#### **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

#### **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

#### **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dose di 140 mg al giorno

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONTENITORE ESTERNO PER LA CONFEZIONE PER UNA FORNITURA DI 28 GIORNI da 140 mg (INCLUDE BLUE BOX)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
COMETRIQ 80 mg capsule rigide  
Cabozantinib

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigide contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg o 80 mg di cabozantinib.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Dose di 140 mg

Confezione per 28 giorni: 112 capsule (4 confezioni blister di: 21 x 20 mg capsule e 7 x 80 mg capsule) per la dose giornaliera di 140 mg per una fornitura di 28 giorni.

Ogni dose giornaliera di 140 mg è costituita da una combinazione di tre capsule grigie da 20 mg e una capsula arancione da 80 mg.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Per le istruzioni sullo smaltimento fare riferimento alle singole confezioni blister.

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/006      112 capsule (4 confezioni blister di 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 28 giorni)

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dose di 140 mg al giorno

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE BLISTER DEL CONFEZIONE PER 28 GIORNda 140 mg (SENZA BLUE BOX)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
COMETRIQ 80 mg capsule rigide  
Cabozantinib

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigide contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg o 80 mg di cabozantinib.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsule rigide  
20 mg e 80 mg  
Dose di 140 mg

21 capsule da 20 mg e 7 capsule da 80 mg (dose di 140 mg al giorno per una fornitura di 7 giorni).  
Il componente di una confezione per 28 giorni non può essere venduto separatamente.

Confezione per la dose giornaliera di 140 mg  
Ogni dose giornaliera di 140 mg è costituita da una combinazione di tre capsule grigie da 20 mg e una capsula arancione da 80 mg.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Foglio illustrativo all'interno dell'involucro.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Istruzioni per l'assunzione  
Assumere tutte le capsule presenti in una striscia ogni giorno senza cibo (i pazienti devono digiunare da 2 ore prima fino a 1 ora dopo aver preso la capsula). Registrare la data della prima dose.

1. Fare pressione sulla linguetta



2. Rimuovere la carta sul retro



3. Estrarre la capsula attraverso la pellicola



#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

#### **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

#### **12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/890/006      112 capsule (4 confezioni blister di 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 28 giorni)

#### **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

#### **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

**COMETRIQ 20 mg capsule rigide**

**COMETRIQ 80 mg capsule rigide**

Cabozantinib (*S*)-malato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è COMETRIQ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere COMETRIQ
3. Come prendere COMETRIQ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare COMETRIQ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è COMETRIQ e a cosa serve

COMETRIQ è un medicinale usato per trattare il tumore midollare della tiroide, un tipo raro di tumore della tiroide, che non può essere rimosso dal chirurgo o che si è diffuso ad altre parti del corpo.

COMETRIQ può rallentare o interrompere la crescita del tumore midollare della tiroide. Può aiutare a ridurre le dimensioni dei tumori associati con questo tipo di tumore.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere COMETRIQ

##### Non prenda COMETRIQ

- se è allergico al cabozantinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere COMETRIQ se lei:

- ha la pressione del sangue alta
- ha diarrea
- ha una storia recente di tosse con sangue o di perdita di sangue significativa
- è stato sottoposto ad un'operazione nel corso dell'ultimo mese (o se sono pianificate procedure chirurgiche), inclusi interventi ai denti
- è stato sottoposto a radioterapia negli ultimi 3 mesi

- ha malattie infiammatorie intestinali (ad esempio, malattia di Crohn, colite ulcerosa o diverticolite)
- ha ricevuto comunicazione che il tumore si è diffuso alle vie aeree o all'esofago
- ha avuto recentemente un coagulo di sangue nella gamba, un ictus o un infarto al cuore
- sta assumendo medicinali per controllare il ritmo cardiaco, ha una frequenza cardiaca bassa, ha problemi cardiaci o problemi con i livelli di calcio, potassio o magnesio nel sangue
- ha una malattia epatica o renale grave.

**Informi il medico se è affetto da una di queste condizioni.** Potrebbe essere necessario un trattamento per tali condizioni, o il medico può decidere di cambiare la dose di COMETRIQ, o ancora interrompere del tutto il trattamento. Vedere anche paragrafo 4 “*Possibili effetti indesiderati*”.

Deve comunicare al dentista che sta assumendo COMETRIQ. È importante che lei faccia particolare attenzione all'igiene dei denti e della bocca durante il trattamento con COMETRIQ.

### **Bambini e adolescenti**

COMETRIQ non è raccomandato nei bambini o negli adolescenti. Gli effetti di COMETRIQ nelle persone di età inferiore ai 18 anni non sono ancora conosciuti.

### **Altri medicinali e COMETRIQ**

Avvisi il medico o farmacista qualora stia assumendo o abbia recentemente assunto altri medicinali, inclusi i medicinali ottenuti senza prescrizione. Ciò è dovuto al fatto che COMETRIQ può influenzare la modalità con la quale agiscono altri medicinali. Inoltre, alcuni medicinali potrebbero influenzare la modalità con cui agisce COMETRIQ. Ciò potrebbe significare che sia necessario per il medico cambiare la dose (le dosi) che lei assume.

- Medicinali che trattano infezioni fungine, quali itraconazolo, ketoconazolo e posaconazolo
- Medicinali utilizzati per trattare infezioni batteriche (antibiotici quali eritromicina, claritromicina e rifampicina)
- Medicinali per l'allergia quali fexofenadina e ranolazina
- Gli steroidi utilizzati per ridurre l'infiammazione o per trattare una serie di patologie del sistema immunitario
- Medicinali per trattare l'epilessia o le convulsioni quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital
- Preparati a base di piante medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), utilizzati a volte per trattare la depressione o condizioni correlate a quest'ultima, come l'ansia
- Medicinali utilizzati per diluire il sangue, come il warfarin
- Medicinali per trattare la pressione del sangue alta o altre condizioni cardiache, quali aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digossina, talinolol e tolvaptan
- Medicinali per il diabete, come saxagliptin e sitagliptin
- Medicinali usati per trattare la gotta, quali colchicina
- Medicinali usati per trattare HIV o AIDS, quali ritonavir o maraviroc ed emtricitabina
- Medicinali usati per trattare infezioni virali quali efavirenz
- Medicinali usati per prevenire il rigetto di trapianto (ciclosporina) e regimi di trattamento basati sulla ciclosporina nel caso di artrite reumatoide e psoriasi

### **Contraccettivi orali**

Se lei prende COMETRIQ mentre sta prendendo contraccettivi orali, questi ultimi potrebbero non avere effetto. Deve utilizzare anche un contraccettivo di barriera (es. preservativo o diaframma) durante l'assunzione di COMETRIQ e almeno per i 4 mesi successivi alla conclusione del trattamento.

### **COMETRIQ con cibo**

Lei non dovrà assumere COMETRIQ durante i pasti. Non dovrà mangiare nulla per almeno le 2 ore precedenti e l'ora successiva all'assunzione del medicinale. Eviti di ingerire alimenti contenenti

pompelmo per tutta la durata dell'assunzione del medicinale, poiché ciò potrebbe portare ad un aumento del livello di COMETRIQ nel sangue.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

**Eviti di intraprendere una gravidanza durante il trattamento con COMETRIQ.** Se lei come donna e il suo partner o lei come uomo e la sua partner siete nelle condizioni di poter avere un bambino, usate metodi contraccettivi adeguati durante il trattamento e per almeno i 4 mesi successivi alla conclusione del trattamento. Parli con il medico relativamente a quali metodi contraccettivi siano i più appropriati durante l'assunzione di COMETRIQ. Vedere paragrafo 2.

Parli con il medico se lei o il/la suo/sua partner inizia una gravidanza o se sta pianificando di avere un bambino durante l'assunzione di COMETRIQ.

**Parli con il medico PRIMA di assumere COMETRIQ** se lei come donna e il suo partner o lei come uomo e la sua partner state pianificando di avere un bambino dopo che il trattamento è terminato. È possibile che la sua fertilità possa essere alterata come conseguenza del trattamento con COMETRIQ.

Le donne che assumono COMETRIQ non dovranno allattare durante il trattamento e per almeno i 4 mesi successivi alla conclusione dello stesso, poiché il cabozantinib e/o i suoi metaboliti potrebbero essere escreti attraverso il latte materno ed essere così pericolosi per il bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Faccia attenzione quando si mette alla guida o durante l'utilizzo di macchinari. Si ricordi che il trattamento con COMETRIQ potrebbe causarle stanchezza o debolezza.

## **3. Come prendere COMETRIQ**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dovrà continuare ad assumere questo medicinale fino a quando il medico decide di terminare il trattamento. Se si verificano gravi effetti indesiderati, il medico potrà decidere di modificare la dose o di terminare il trattamento prima di quanto inizialmente stabilito. Il medico deciderà se la dose dovrà essere modificata, in particolar modo durante le prime otto settimane della terapia con COMETRIQ.

COMETRIQ deve essere assunto una volta al giorno. A seconda della dose che le sia stata prescritta, il numero delle capsule da assumere è qui di seguito elencato:

- 140 mg (1 capsula arancione da 80 mg e 3 capsule grigie da 20 mg)
- 100 mg (1 capsula arancione da 80 mg e 1 capsula grigia da 20 mg)
- 60 mg (3 capsule grigie da 20 mg)

Il medico deciderà la giusta dose per lei.

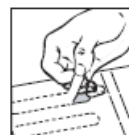
Le capsule saranno riposte in un blister organizzato secondo la dose prescritta. Ogni blister contiene un numero sufficiente di capsule per durare sette giorni (una settimana). Le capsule sono anche disponibili in confezione sufficiente per 28 giorni, costituita da 4 confezioni blister ciascuna contenente capsule per sette giorni di terapia.

Ogni giorno assuma tutte le capsule lungo una striscia. Maggiori informazioni sul blister, incluse quante capsule dovrà assumere nonché il numero totale di capsule inserite in ogni blister, sono descritte di seguito nel paragrafo 6. Per aiutarla a ricordare di assumere la terapia, scriva la data in cui ha preso la prima dose nello spazio adiacente alla capsula. Per estrarre la capsula da prendere:

1. Faccia pressione sulla linguetta



2. Rimuova la carta sul retro



3. Estragga la capsula attraverso la pellicola



COMETRIQ **non** deve essere assunto durante i pasti. Non deve mangiare nulla per almeno le 2 ore precedenti e l'ora successiva l'assunzione di COMETRIQ. Ingerisca le capsule una alla volta con acqua. Non apra le capsule.

#### **Se prende più COMETRIQ di quanto deve**

Qualora abbia assunto più COMETRIQ di quello che le è stato prescritto, si rivolga immediatamente al medico o vada in ospedale ricordandosi di portare con sé le capsule e il presente foglio illustrativo.

#### **Se dimentica di prendere COMETRIQ**

- Qualora debbano trascorrere ancora 12 o più ore prima della dose successiva, è opportuno che assuma quella dimenticata non appena se lo ricorda. Assuma la dose successiva all'orario prestabilito.
- Qualora debbano trascorrere meno di 12 ore prima della dose successiva, è opportuno che non assuma la dose che ha dimenticato. Assuma la dose successiva all'orario prestabilito.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, COMETRIQ può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Qualora si manifestino effetti indesiderati, il medico potrà chiederle di assumere COMETRIQ ad una dose minore. Il medico potrà prescriverle ulteriori medicinali per aiutarla a controllare tali effetti indesiderati.

#### **Consulti immediatamente il medico se nota uno degli effetti indesiderati qui di seguito elencati – potrebbe aver bisogno di cure mediche urgenti:**

- Sintomi come dolori addominali, nausea, vomito, costipazione o febbre. Tali sintomi possono essere segnali di una perforazione gastrointestinale, un foro che si forma nello stomaco o nell'intestino che potrebbe mettere a rischio la sua vita.
- Gonfiore, dolore alle mani e ai piedi o respiro corto.
- Ferite che non si rimarginano.
- Vomito o colpi di tosse con sangue, che può essere di colore rosso acceso o simile ai fondi di caffè.
- Dolori alla bocca, ai denti o alla mandibola/mascella, gonfiore o ferite all'interno della bocca, torpore o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella o caduta di un dente. Potrebbe trattarsi di segni di degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella (osteonecrosi).
- Convulsioni, emicrania, stato confusionale o difficoltà di concentrazione. Tali sintomi possono essere segnali di una condizione denominata sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS). La RPLS è tra gli effetti indesiderati non comuni (può essere riscontrata in meno di 1 persona su 100).

### **Altri effetti indesiderati includono:**

#### **Effetti indesiderati molto comuni** (possono essere riscontrati in più di 1 persona su 10)

- Disturbi intestinali tra cui diarrea, nausea, vomito, costipazione, indigestione e dolori addominali
- Vesciche, dolori alle mani o alla pianta dei piedi, eruzioni cutanee o rossore della pelle, secchezza della pelle
- Diminuzione dell'appetito, perdita di peso, alterazione del senso del gusto
- Affaticamento, debolezza, emicrania, vertigini
- Cambiamenti del colore dei capelli (schiarimento), perdita di capelli
- Ipertensione (innalzamento della pressione sanguigna)
- Rossore, rigonfiamento o dolori alla bocca o alla gola, difficoltà nel parlare, raucedine
- Alterazione degli esami del sangue effettuati per monitorare lo stato di salute generale e la funzionalità del fegato, bassi livelli di elettroliti (come magnesio, calcio o potassio)
- Dolori articolari, spasmi muscolari
- Rigonfiamento delle ghiandole linfatiche

#### **Effetti indesiderati comuni** (possono essere riscontrati fino a 1 persona su 10)

- Ansia, depressione, stato confusionale
- Sensazione generale di dolore, dolori muscolari o al petto, dolori alle orecchie, ronzio nelle orecchie
- Debolezza, ridotta sensibilità o formicolio degli arti
- Brividi, tremori
- Disidratazione
- Infiammazione del pancreas o dell'addome
- Infiammazione delle labbra e degli angoli della bocca
- Infiammazione delle radici dei capelli, acne, vesciche (su parti del corpo diverse dalle mani o dai piedi)
- Gonfiore alla faccia e in altre parti del corpo
- Perdita del senso del gusto
- Ipotensione (diminuzione della pressione sanguigna)
- Fibrillazione atriale (battito cardiaco accelerato e irregolare)
- Depigmentazione della pelle, pelle squamosa, pallore inconsueto
- Crescita anormale dei capelli
- Emorroidi
- Polmonite
- Dolori alla bocca, ai denti o alla mandibola/mascella, gonfiore o ferite all'interno della bocca, torpore o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella o perdita di un dente
- Riduzione dell'attività della tiroide; tali sintomi possono includere: stanchezza, aumento di peso, costipazione, sensazione di calore e secchezza della pelle
- Lacerazione, perforazione o sanguinamento nello stomaco o intestino, infiammazione o lacerazione dell'ano, sanguinamento dei polmoni o della trachea (vie respiratorie)
- Connessione anomala dei tessuti della trachea (vie respiratorie), esofago o polmoni
- Ascenso (accumulo di pus con gonfiore e infiammazione) nell'addome o nell'area pelvica o nei denti/gengive
- Coaguli di sangue nelle vene e nei polmoni
- Ictus
- Infezioni da funghi a livello della cute, della bocca o dei genitali
- Ferite che non si rimarginano
- Presenza di proteine o di sangue nelle urine, calcoli, dolore durante la minzione
- Visione offuscata
- Aumento del livello di bilirubina nel sangue (che può causare itterizia/pelle o occhi giallastri)
- Diminuzione dei livelli di proteine nel sangue

**Effetti indesiderati non comuni** (possono essere riscontrati in 1 persona su 100)

- Infiammazioni dell'esofago; i sintomi possono includere acidità di stomaco, dolore al petto, sensazione di malessere, alterazione del senso del gusto, gonfiore, eruttazione e indigestione
- Lacerazione o connessione anomala dei tessuti nell'apparato digerente; i sintomi possono includere dolori acuti o persistenti allo stomaco
- Infezione ed infiammazione del polmone, collasso del polmone
- Ulcere cutanee, cisti, chiazze rosse sulla faccia o sulle cosce
- Dolore alla faccia
- Alterazione nei risultati dei test che misurano le cellule del sangue o la coagulazione del sangue
- Perdita della coordinazione muscolare, danni ai muscoli scheletrici
- Perdita di attenzione, perdita di coscienza, alterazione del linguaggio, delirio, sogni inconsueti
- Coaguli di sangue nelle arterie
- Dolore al torace dovuto ad un blocco nelle arterie, battito cardiaco accelerato
- Danni al fegato, insufficienza renale
- Compromissione dell'udito
- Infiammazione agli occhi, cataratte
- Assenza di mestruazioni, sanguinamento vaginale
- Una condizione denominata sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) o sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS), i cui sintomi possono essere convulsioni, emicrania, stato confusionale o difficoltà di concentrazione

**Non noti (frequenza sconosciuta)**

- Attacco di cuore

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare COMETRIQ**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene COMETRIQ**

La sostanza attiva è cabozantinib (*S*)-malato.

La capsula di COMETRIQ da 20 mg contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalenti a 20 mg di cabozantinib.

La capsula di COMETRIQ da 80 mg contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalenti a 80 mg di cabozantinib.

Gli altri componenti sono:

- **Contenuto della capsula:** cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosio, sodio amidoglicolato, silice colloidale anidra e acido stearico
- **Rivestimento della capsula:** gelatina e biossido di titanio (E171)
  - La capsula da 20 mg contiene anche ossido di ferro nero (E172)
  - La capsula da 80 mg contiene anche ossido di ferro rosso (E172)
- **Inchiostro da stampa:** gommalacca trasparente, ossido di ferro nero (E172) e glicole propilenico

#### Descrizione dell'aspetto di COMETRIQ e contenuto della confezione

Le capsule COMETRIQ da 20 mg sono di colore grigio e hanno la dicitura "XL184 20mg" stampata su un lato.

Le capsule COMETRIQ da 80 mg sono di colore arancione e hanno la dicitura "XL184 80mg" stampata su un lato.

Le capsule COMETRIQ sono confezionate in blister e suddivise secondo la dose. Ogni blister contiene sufficiente medicinale per 7 giorni. Ogni striscia del blister contiene la dose giornaliera.

Il blister da dose giornaliera di 60 mg contiene ventuno capsule da 20 mg per 7 dosi giornaliere complessive. Ogni dose giornaliera è fornita in una striscia e contiene tre capsule da 20 mg:



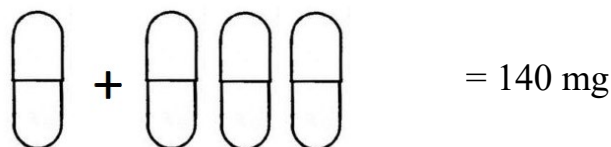
Tre capsule grigie da 20 mg

Il blister da dose giornaliera di 100 mg contiene sette capsule da 80 mg e sette capsule da 20 mg per 7 dosi giornaliere complessive. Ogni dose giornaliera è fornita in una striscia e contiene una capsula da 80 mg e una capsula da 20 mg:



Una capsula arancione da 80 mg + una capsula grigia da 20 mg

Il blister da dose giornaliera di 140 mg contiene sette capsule da 80 mg e ventuno capsule da 20 mg per 7 dosi giornaliere complessive. Ogni dose giornaliera è fornita in una striscia e contiene una capsula da 80 mg e tre capsule da 20 mg:



Una capsula arancione da 80 mg + tre capsule grigie da 20 mg

Le capsule di COMETRIQ sono disponibili anche in confezioni per 28 giorni:

84 capsule (4 confezioni blister di 21 x 20 mg) (dose giornaliera di 60 mg)

56 capsule (4 confezioni blister di: 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 100 mg)  
112 capsule (4 confezioni blister di: 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 140 mg)

Ogni confezione per 28 giorni contiene una quantità di farmaco sufficiente per 28 giorni.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

### **Produttore**

Catalent UK Packaging Limited  
Lancaster Way  
Wingates Industrial Park  
Westhoughton  
Bolton  
Lancashire  
BL5 3XX  
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

### **Italia**

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

### **България, România**

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

### **Latvija**

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

### **Česká republika**

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

### **Lietuva**

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

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

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

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

### **Magyarország**

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

### **Deutschland, Österreich**

### **Nederland**



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

**Eesti**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen EΠE

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

**España**

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

**France, Hrvatska, Slovenija**

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

**Ireland**

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

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Slovenská republika**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.