

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

COMETRIQ 20 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține malat de cabozantinib (*S*) echivalent cu 20 mg cabozantinib. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulele sunt de culoare gri, inscripționate cu „XL184 20mg” cu cerneală neagră pe corpul capsulei. Capsula conține o pulbere de culoare aproape albă până la albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

COMETRIQ este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian medular inoperabil local avansat sau metastatic.

Pentru pacienții la care nu se cunoaște statusul mutației genei RET (Rearanjată în timpul Transfecției) sau la care acesta este negativ, înaintea luării deciziei individualizate de tratament, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut (vezi informații importante la pct. 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu COMETRIQ trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

#### Doze

Doza recomandată de COMETRIQ este de 140 mg o dată pe zi, administrată sub forma unei capsule portocalii de 80 mg și a trei capsule gri de 20 mg. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

Este de așteptat ca la majoritatea pacienților tratați cu COMETRIQ să fie necesare una sau mai multe ajustări ale dozei (scădere și/sau întrerupere) din cauza toxicității. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul primelor opt săptămâni de tratament (vezi pct. 4.4).

Managementul reacțiilor adverse suspectate la medicament pot necesita întreruperea temporară și/sau scăderea dozei în cadrul terapiei cu COMETRIQ. Atunci când este necesară scăderea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 100 mg, pe zi, luată sub forma unei capsule portocalii de 80 mg și a unei capsule gri de 20 mg, iar apoi scăderea până la o doză de 60 mg pe zi, luată sub forma a trei capsule gri de 20 mg.

Se recomandă întreruperi ale dozelor pentru managementul toxicității de grad 3 sau mai mare conform clasificării CTCAE sau al toxicității intolerabile de grad 2.

Se recomandă scăderi ale dozelor pentru evenimente care, dacă persistă, ar putea deveni grave sau intolerabile.

Deoarece cele mai multe evenimente pot apărea în perioada de început a tratamentului, medicul trebuie să evalueze pacientul îndeaproape în timpul primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. Evenimentele care au, în general, debut precoce, includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP) și evenimentele gastro-intestinale (GI) (durere abdominală sau durere la nivel bucal, inflamație a mucoaselor, constipație, diaree, vărsături).

Apariția unor reacții adverse grave (cum sunt fistulele GI) poate fi dependentă de doza cumulată și poate avea loc într-o fază mai târzie a tratamentului.

Dacă un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au mai rămas mai puțin de 12 ore înainte de doza următoare.

#### Medicamente administrate concomitent

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

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

#### Pacienți vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta  $\geq 65$  ani). Cu toate acestea, s-a observat o tendință de creștere a frecvenței EAG la subiecții cu vârsta de 75 ani și peste.

#### Rasă

Experiența provenită din utilizarea cabozantinibului la pacienți de altă rasă decât cea albă este limitată.

#### Insuficiență renală

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

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza recomandată de cabozantinib este de 60 mg o dată pe zi. Trebuie monitorizate evenimentele adverse și trebuie ajustată doza sau trebuie întreruptă administrarea, după cum este necesar (vezi pct. 4.2). Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

#### Pacienți cu insuficiență cardiacă

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

#### Copii și adolescenți

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

#### Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte și timp de o oră după administrarea COMETRIQ.

#### **4.3 Contraindicații**

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

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În studiul clinic pivot s-au efectuat scăderi ale dozei și întreruperi ale dozei la 79% și respectiv 72% dintre pacienții tratați cu cabozantinib. La 41% dintre pacienți au fost necesare două scăderi ale dozei. Valoarea mediană a timpului până la prima scădere a dozei a fost de 43 zile, iar până la prima întrerupere a dozei a fost de 33 zile. Prin urmare, în primele opt săptămâni de tratament se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților (vezi pct. 4.2).

#### Perforații, fistule și abcese intra-abdominale

La utilizarea cabozantinibului s-au observat perforații și fistule GI grave, uneori letale, precum și abcese intra-abdominale. Pacienții cărora li s-a efectuat recent radioterapie, au o boală inflamatorie a intestinului (de exemplu boala Crohn, colită ulcerativă, peritonită sau diverticulită), au infiltrate tumorale la nivelul traheii, al bronhiilor sau al esofagului, au complicații în urma unei intervenții chirurgicale GI anterioare (în special în cazul în care acestea se asociază cu vindecare întârziată sau incompletă) sau au complicații în urma radioterapiei anterioare la nivelul cavității toracice (inclusiv al mediastinului) trebuie evaluați cu atenție înaintea începerii terapiei cu cabozantinib, iar ulterior trebuie monitorizați îndeaproape din punct de vedere al simptomelor legate de perforații și fistule. Trebuie excluse fistulele non-GI, după caz, în cazurile de debut al mucozitei după începerea terapiei. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă la pacienții la care apare o perforație GI sau fistule GI sau non-GI.

#### Evenimente tromboembolice

La utilizarea cabozantinibului s-au observat evenimente de tromboembolie venoasă și evenimente de tromboembolie arterială. Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc sau în antecedente astfel de evenimente. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă la pacienții la care apare infarct miocardic acut sau orice alte complicații tromboembolice arteriale semnificative din punct de vedere clinic.

#### Hemoragie

S-au observat hemoragii în cazul utilizării cabozantinibului. Pacienții care prezintă dovezi de afectare tumorală a traheii sau a bronhiilor sau antecedente de hemoptizie înaintea inițierii tratamentului trebuie evaluați cu atenție înaintea inițierii terapiei cu cabozantinib. Cabozantinibul nu trebuie administrat la pacienți cu hemoragie gravă sau cu hemoptizie recentă.

#### Complicații la nivelul plăgii

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

#### Hipertensiune arterială

S-a observat apariția hipertensiunii arteriale în cazul utilizării cabozantinibului. Toți pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea hipertensiunii arteriale și tratați după cum este necesar, cu terapie anti-hipertensivă standard. În cazul hipertensiunii arteriale persistente în pofida utilizării de medicamente anti-hipertensive, doza de cabozantinib trebuie scăzută. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă în cazul în care hipertensiunea arterială rămâne severă și persistentă în pofida utilizării terapiei anti-hipertensive și a scăderii dozei de cabozantinib. În caz de criză hipertensivă, administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă.

### Osteonecroză

S-au observat evenimente de osteonecroză de maxilar (ONM) la utilizarea cabozantinibului. Trebuie efectuată o examinare orală înainte de inițierea tratamentului cu cabozantinib și periodic în timpul terapiei cu cabozantinib. Pacienții trebuie instruiți cu privire la practica de igienă orală. În cazul procedurilor stomatologice invazive, tratamentul cu cabozantinib trebuie oprit cu cel puțin 28 zile înainte de o intervenție chirurgicală programată, dacă este posibil. Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții la care se administrează medicamente asociate cu apariția ONM, cum sunt bifosfonatii. La pacienții la care apare ONM trebuie întreruptă administrarea cabozantinibului.

### Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară

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

### Proteinurie

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

### Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă

La utilizarea cabozantinibului s-a observat apariția sindromului de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR), cunoscut și ca sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). La pacienții cu SLPR tratamentul cu cabozantinib trebuie întrerupt.

### Prelungirea intervalului QT

Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT, pacienții cărora li se administrează medicamente antiaritmice sau pacienții cu boală cardiacă preexistentă relevantă, bradicardie sau perturbări electrolitice. La utilizarea cabozantinibului, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică prin intermediul ECG și al determinărilor electrolitice (valorile serice ale calciului, potasiului și magneziului) în timpul tratamentului. Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, care pot determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de cabozantinib, trebuie administrat cu precauție.

### Inductori și inhibitori ai CYP3A4

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

### Substraturi ale glicoproteinei-P

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

### Inhibitori ai MRP2

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

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

##### Efectul altor medicamente asupra cabozantinib

###### *Inductori și inhibitori ai CYP3A4*

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

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

###### *Medicamente care determină modificarea pH-ului gastric*

Administrarea concomitentă a inhibitorului pompei de protoni (IPP) esomeprazol (40 mg pe zi timp de 6 zile) cu o doză unică de 100 mg de cabozantinib la voluntari sănătoși nu a avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii plasmatice (ASC) la cabozantinib. Nu este indicată ajustarea dozei în cazul administrării concomitente de medicamente care determină modificarea pH-ului gastric (adică IPP, antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub> și antiacide) și cabozantinib.

###### *Inhibitori ai MRP2*

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

###### *Chelatori ai sărurilor biliare*

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

##### Efectul cabozantinibului asupra altor medicamente

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

Din cauza nivelurilor ridicate de legare de proteinele plasmatice ale cabozantinib (pct. 5.2), poate fi posibilă o interacțiune cu warfarina care să disloce proteinele plasmatice. În cazul unei astfel de combinații, trebuie monitorizate valorile INR (raport normalizat internațional).

###### *Substraturi ale glicoproteinei-P*

În cadrul unui sistem de testare bidirecțională cu utilizarea de celule MDCK-MDR1, cabozantinibul s-a dovedit un inhibitor (CI<sub>50</sub> = 7,0 μM), dar nu și substrat al activităților de transport ale gp-P. Prin urmare, cabozantinibul poate avea potențialul de a determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale substraturilor gp-P administrate concomitent. Subiecții trebuie avertizați cu privire la administrarea unui substrat al gp-P (de exemplu fexofenadină, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilat, digoxină, colchicină, maraviroc, posaconazol, ranolazină, saxagliptin, talinolol, tolvaptan) în timpul tratamentului cu cabozantinib.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

### Sarcina

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

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

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse grave asociate cabozantinibului sunt pneumonia, inflamația mucoaselor, hipocalcemia, disfagia, deshidratarea, embolia pulmonară și hipertensiunea arterială. Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (resimțite de cel puțin 20% dintre pacienți) au inclus diareea, SEPP, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar, greața, oboseala, disgeuzia, modificarea culorii părului, hipertensiunea arterială, stomatita, constipația, vărsăturile, inflamația mucoaselor, astenia și disfonia.

Cele mai frecvente rezultate anormale ale analizelor de laborator au fost creșterea valorilor aspartat-aminotransferazei (AST), creșterea valorilor alanin-aminotransferazei (ALT), creșterea valorilor fosfatazei alcaline (FAL), limfopenia, hipocalcemia, neutropenia, trombocitopenia, hipofosfatemia, hiperbilirubinemia, hipomagneziemia și hipokaliemia.

### Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

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

**Tabelul 1: Reacții adverse raportate la utilizarea cabozantinibului**

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>	<b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări		abces (inclusiv la nivel visceral, cutanat, dentar), pneumonie, foliculită, infecție fungică (inclusiv cutanată, orală, genitală)	aspergilom	
Tulburări endocrine		hipotiroidie		
Tulburări metabolice și de nutriție	scăderea apetitului alimentar, hipocalcemie, hipofosfatemie, hiperbilirubinemi e, hipokaliemie, hipomagneziemie	deshidratare, hipoalbuminemie		
Tulburări psihice		anxietate, depresie, stare de confuzie	vise anormale, delir	
Tulburări ale sistemului nervos	disgeuzie, cefalee, amețeală	accident vascular cerebral, neuropatie periferică, parestezie, ageuzie, tremor	ataxie, perturbarea atenției, encefalopatie hepatică, pierderea conștienței, tulburări de vorbire, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	
Tulburări oculare		vedere încețoșată	cataractă, conjunctivită	
Tulburări acustice și vestibulare		dureri auriculare, tinitus	hipoacuzie	
Tulburări cardiace		fibrilație atrială	angină pectorală, tahicardie supraventriculară	infarct miocardic
Tulburări vasculare	hipertensiune arterială	hipotensiune arterială, tromboză venoasă, paloare, temperatură periferică scăzută	tromboză arterială	



<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>	<b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	disfonie, durere orofaringiană	fistulă alta decât cea gastro-intestinală (inclusiv traheală, pneumo-mediastinală, traheo-esofagiană), embolie pulmonară, hemoragie de tract respirator (inclusiv pulmonară, bronhială, traheală), pneumonie de aspirație	atelectazie, edem faringian, pneumonită	
Tulburări gastro-intestinale	diaree, greață, stomatită, constipație, vărsături, durere abdominală, dispepsie, disfagie, glosodinie	perforație gastro-intestinală, hemoragie gastro-intestinală, pancreatită, hemoroizi, fisură anală, inflamație anală, cheilită	fistulă gastro-intestinală, esofagită	
Tulburări hepatobiliare		colecistită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, modificări de culoare a părului, erupție cutanată tranzitorie, xerodermie, alopecie, eritem	hiperkeratoză, acnee, pustule, creștere anormală a părului, exfolierea pielii, hipopigmentarea pielii	ulcere cutanate, telangiectazie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie, spasme musculare	durere toracică musculo-scheletică, osteonecroză de maxilar	rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare		proteinurie, disurie, hematurie	insuficiență renală acută	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			amenoree, hemoragie vaginală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală, inflamație a mucoaselor, astenie	afectarea vindecării plăgilor, frisoane, edem facial	chisturi, durere facială, edem localizat	

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice	scăderea greutateii corporale, valori plasmatică scăzute ale ALT, AST și FAL, concentrații plasmatică crescute de LDH, concentrații plasmatică crescute de TSH, limfopenie, neutropenie, trombocitopenie	concentrații plasmatică crescute ale creatin-fosfokinazei	scăderea timpului parțial activat de tromboplastină, creșterea numărului de eozinofile, creșterea numărului de trombocite	

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-au observat valori mai mari decât valorile normale ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) după administrarea primei doze, la 57% dintre pacienții tratați cu cabozantinib, comparativ cu 19% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (indiferent de valorile de la momentul inițial). La nouăzeci și două de procente dintre pacienții din grupul de tratament cu cabozantinib se efectuase anterior tiroidectomie, iar la 89% dintre pacienți li se administrau hormoni tiroidieni înainte de administrarea primei doze.

Într-un studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu neoplazii, s-a observat o creștere față de momentul inițial a intervalului QT corectat utilizând formula Fridericia (QTcF) cu 10 - 15 ms în ziua 29 (dar nu și în ziua 1) în urma inițierii tratamentului cu cabozantinib (la o doză de 140 mg o dată pe zi). Acest efect nu a fost asociat cu o modificare a morfologiei formei undei cardiace sau cu modificări de ritm. Niciunul dintre pacienții tratați cu cabozantinib nu a avut QTcF >500 ms.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

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

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01XE26

#### Mecanism de acțiune

Cabozantinibul este o moleculă mică, care inhibă receptorii multipli ai tirozin-kinazei (RTK) implicați în creșterea tumorală și angiogeneză, remodelarea osoasă patologică și progresia metastatică a cancerului. Cabozantinibul a fost evaluat din punct de vedere al activității sale inhibitorii împotriva unei varietăți de kinaze și a fost identificat ca inhibitor al receptorilor MET (proteina receptoare a factorului de creștere al hepatocitelor) și VEGF (factorul de creștere endotelial vascular). Mai mult, cabozantinibul inhibă și alte tirozin-kinaze, inclusiv RET, receptorul GAS6 (AXL), receptorul factorului celulelor stem (KIT) și tirozin-kinaza-3 similară Fms (FLT3).

#### Efecte farmacodinamice

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

Eficacitatea la administrarea cabozantinibului a fost observată la pacienți cu cancer tiroidian medular, cu RET de tip sălbatic sau cu mutații.

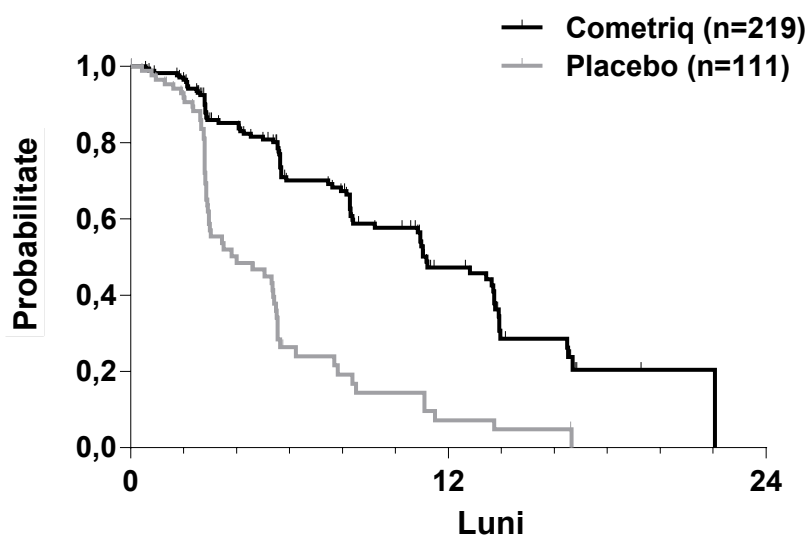
#### Date clinice în cancerul tiroidian medular

S-a efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, de comparare a cabozantinibului (N = 219) cu placebo (N = 111) la pacienți cu CTM inoperabil local avansat sau metastatic și progresie a bolii documentată radiografic într-un interval de 14 luni înainte de intrarea în studiu. Obiectivul primar a fost compararea timpului de supraviețuire fără progresia bolii (TSP) la pacienții la care se administra cabozantinib, comparativ cu pacienții la care se administra placebo. Obiectivele secundare au fost reprezentate de compararea ratei generale de răspuns (RGR) și compararea timpului total de supraviețuire (TTS). La evaluarea RGR și a TTS s-a utilizat analiza centralizată, independentă, în regim orb, a datelor de imagistică. Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Rezultatul analizei TSP, pe baza evaluării RECIST a analizei centrale, a demonstrat o diferență semnificativă statistic între durata TSP în cazul cabozantinibului și durata în cazul placebo: valoarea mediană a duratei a fost de 11,2 luni pentru subiecții din grupul de tratament cu cabozantinib, comparativ cu 4,0 luni pentru subiecții din grupul de tratament cu placebo (indice de risc [IR] stratificat = 0,28; ÎI 95%: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Figura 1). Rezultatele cu privire la TSP au fost concordante pentru toate subgrupele de la momentul inițial și subgrupele demografice evaluate, inclusiv terapia anterioară cu inhibitori ai tirozin-kinazei (care putea fi reprezentată de medicamente care ținteau căile asociate cu anti-angiogeneza), statusul mutației RET (inclusiv pacienții cu absența documentată a mutațiilor RET), statusul antineoplazic sau radioterapic anterior sau existența metastazelor osoase.

RGR a fost 27,9% și 0% pentru pacienții din grupul de tratament cu cabozantinib și respectiv grupul de tratament cu placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabelul 2). Valoarea mediană a duratei răspunsurilor obiective a fost de 14,6 luni (ÎI 95%: 11,1, 17,5) pentru pacienții din grupul de tratament cu cabozantinib.

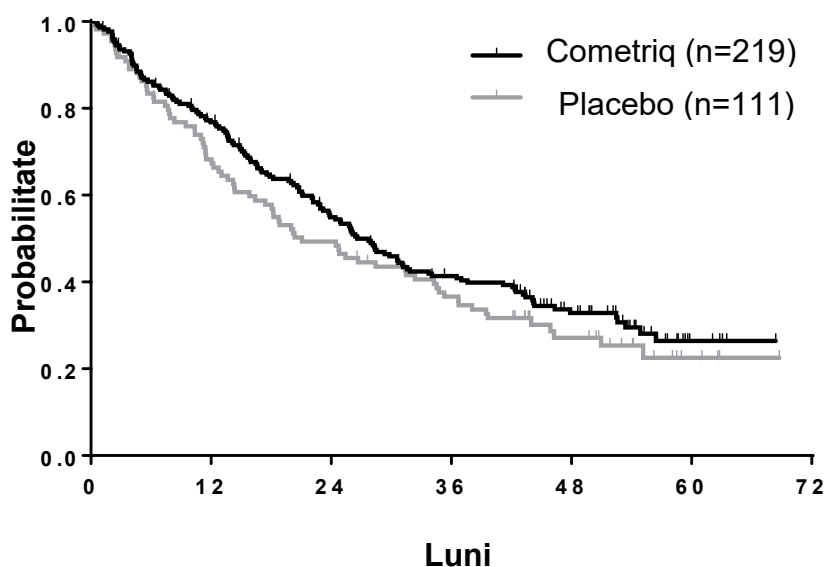
Figura 1: Curba Kaplan Meier pentru timpul de supraviețuire fără progresia bolii



Număr de subiecți cu risc								
Luna	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

Analiza finală a TTS a fost efectuată după ce au survenit 218 evenimente (decese), iar aceasta a evidențiat o tendință de creștere a timpului median de supraviețuire de 5,5 luni în grupul de tratament cu cabozantinib: mediana (luni) 26,6 cabozantinib față de 21,1 placebo (IR = 0,85% [ÎÎ 95%: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Figura 2: Curba Kaplan-Meier a timpului total de supraviețuire



**Tabelul 2: Rezumatul constatărilor principale privind eficacitatea**

	<b>Cabozantinib</b>	<b>Placebo</b>
<b>Valoarea mediană a timpului de supraviețuire fără progresia bolii</b>	11,2 luni	4,0 luni
	IR: 0,28 (0,19, 0,40) p < 0,0001	
<b>Valoarea mediană a timpului total de supraviețuire</b>	26,6 luni	21,1 luni
	IR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
<b>Rata generală de răspuns<sup>a</sup> (ÎÎ 95%)</b>	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p < 0,0001	
<b>Durata răspunsului; mediana (ÎÎ 95%)</b>	14,6 luni (11,1, 17,5)	N/A
<b>Rata de control al bolii<sup>b</sup> (ÎÎ 95)</b>	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
<b>Răspunsul privind calcitonina<sup>a</sup></b>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
<b>Răspunsul ACE<sup>a</sup></b>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Răspuns = RC + RP

<sup>b</sup> Rata de control al bolii = AS+ RGR

<sup>c</sup> Include pacienții evaluabili din punct de vedere al răspunsului

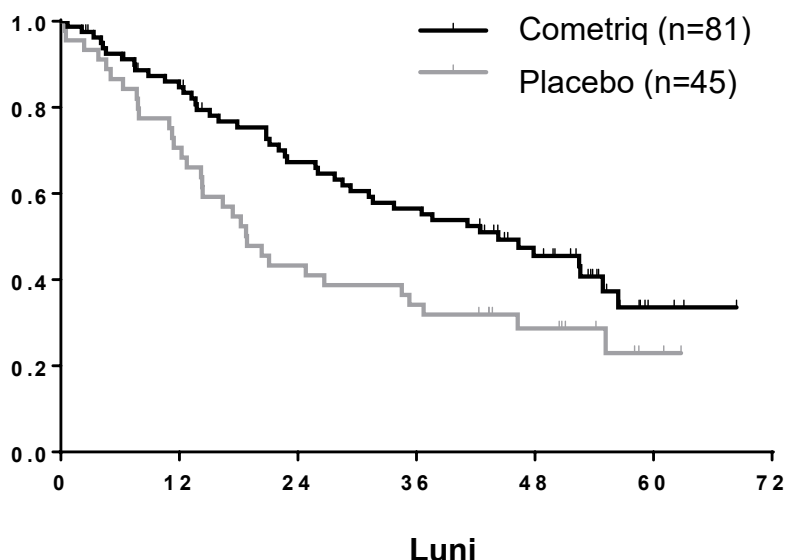
#### Statusul mutației RET

Dintre cei 215 pacienți pentru care au fost disponibile suficiente date pentru determinarea statusului mutației, 78,6% (n=169) au fost clasificați cu status pozitiv al mutației *RET* (din care 126 prezentau rezultat pozitiv pentru mutația M918T), iar 21,4% (n=46) au fost clasificați cu status negativ al mutației *RET*. Pentru alți 115 pacienți, statusul mutației *RET* nu a putut fi determinat sau era incert. La toate cele trei subgrupe, valoarea TSP a fost crescută în grupul de tratament cu cabozantinib comparativ cu grupul de tratament cu placebo (IR de 0,23, 0,53 și 0,30 pentru subgrupele cu status al mutației *RET* pozitiv, negativ și respectiv necunoscut). Ratele de răspuns obiectiv măsurate la aceste subgrupe au fost în general concordante cu rezultatele privind TSP, subgrupele cu status pozitiv, negativ și necunoscut al mutației *RET* având rate de răspuns tumoral de 32%, 22% și respectiv 25%.

Analiza genetică aprofundată a indicat că o proporție scăzută de pacienți prezentau mutații tumorale somatice la nivelul *HRAS*, *KRAS* sau *NRAS*. Acești pacienți (n=16) au prezentat prelungiri semnificative al TSP (IR de 0,15) și o rată a răspunsului obiectiv de 31%. Pacienții cu status negativ al mutației *RET*, fără dovezi ale prezenței mutației *RAS* (n=33) au prezentat un beneficiu redus din punct de vedere al TSP (IR de 0,87) și o rată de răspuns mai scăzută, de 18%, comparativ cu alte subgrupe definite pe baza mutațiilor.

S-a observat o îmbunătățire semnificativă a TTS la subgrupul de pacienți cu status pozitiv al mutației *RET* M918T (n=81/219 din grupul de tratament cu cabozantinib): 44,3 luni în grupul de tratament cu cabozantinib față de 18,9 luni în grupul la care s-a administrat placebo (IR = 0,60, p = 0,0255). Nu a existat nicio îmbunătățire a TTS pentru subgrupurile cu status negativ și necunoscut al mutației *RET* M918T.

#### **Figura 3: Analiza Kaplan-Meier a TTS la subiecții cu o mutație *RET* M918T**



### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cabozantinib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor solide maligne (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

În urma administrării de cabozantinib pe cale orală, concentrațiile plasmatiche maxime de cabozantinib sunt atinse la 2 până la 5 ore după administrarea dozei. Profilurile concentrație plasmatică – timp arată o a doua valoare maximă a absorbției, la aproximativ 24 ore după administrare, ceea ce sugerează că cabozantinibul ar putea fi recirculat în sistemul entero-hepatic.

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

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

### Distribuție

Cabozantinibul se leagă în mare măsură de proteine, *in vitro*, în plasma umană ( $\geq 99,7\%$ ). Pe baza modelului farmacocinetic populațional (PK), volumul distribuției (V/F) este de aproximativ 349 l (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Legarea de proteine nu a fost afectată la pacienții cu funcție renală sau hepatică ușor sau moderat afectată.

### Metabolizare

Cabozantinibul a fost metabolizat *in vivo*. În plasmă au fost prezenți patru metaboliți la expuneri (ASC) mai mari de 10% decât cea a medicamentului sub formă nemodificată: XL184-N-oxid, compusul de scindare XL184 amidă, XL184 mono-hidroxi-sulfat și sulfatul compus de scindare

6-desmetil amidă. Cei doi metaboliți neconjugați (XL184-N-oxid și compusul de scindare XL 184 amidă), care dețin <1% din potența de inhibare specifică a kinazei a cabozantinibului sub formă nemodificată reprezintă fiecare <10% din expunerea plasmatică totală asociată medicamentului.

Cabozantinibul este un substrat pentru metabolizarea CYP3A4 *in vitro*, având în vedere că un anticorp de neutralizare pentru CYP3A4 a inhibat formarea metabolitului XL184 N-oxid cu 80% la incubarea enzimelor microzomale hepatice umane (HLM) catalizată cu NADPH; în schimb anticorpul de neutralizare pentru CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1 nu au avut niciun efect asupra formării de metaboliți ai cabozantinibului. Un anticorp de neutralizare pentru CYP2C9 a evidențiat un efect minim asupra formării metabolitelor cabozantinibului (adică o scădere de a <20% ).

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a cabozantinibului în studiile cu administrare de doză unică la voluntari sănătoși este de aproximativ 120 ore. Valoarea medie a clearance-ului (CL/F) la starea de echilibru la pacienții cu neoplazie a fost estimată la 4,4 l/oră în cadrul unei analize PK populaționale. După o perioadă de colectare de 48 zile, după administrarea unei doze unice de cabozantinib marcat <sup>14</sup>C, a fost recuperat un procent de aproximativ 81% din radioactivitatea totală administrată, 54% în materiile fecale și 27% în urină.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență renală

Rezultatele dintr-un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală indică faptul că rapoartele mediei geometrice a celor mai mici pătrate pentru cabozantinibul din plasmă,  $C_{max}$  și  $ASC_{0-inf}$  au fost cu 19% și 30% mai crescute, pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (Î 90% pentru  $C_{max}$  între 91,60% și 155,51%;  $ASC_{0-inf}$  între 98,79% și 171,26%) și cu 2% și 6-7% mai crescute (Î 90% pentru  $C_{max}$  între 78,64% și 133,52%;  $ASC_{0-inf}$  între 79,61% și 140,11%), pentru pacienții cu insuficiență renală moderată față de subiecții cu funcție renală normală. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență renală severă.

#### Insuficiență hepatică

Rezultatele dintr-un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică indică faptul că expunerea ( $ASC_{0-inf}$ ) a crescut cu 81% și respectiv 63% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Î 90% pentru  $ASC_{0-inf}$  între 121,44% și 270,34% pentru insuficiența ușoară și între 107,37% și 246,67% pentru insuficiența moderată). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

#### Rasă

Nu sunt disponibile date pentru a determina o diferență între parametrii PK în funcție de rasă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de până la 6 luni, efectuate la șobolani și câini, organele la care s-a manifestat toxicitatea au fost tractul GI, măduva osoasă, țesuturile limfoide, rinichii, glandele suprarenale și țesuturile aparatului reproductiv. Valorile fără efecte adverse observabile (NOAEL) pentru aceste constatări s-au situat sub valorile de expunere clinică la om la doza terapeutică țintă.

Cabozantinibul nu a evidențiat mutagenitate sau clastogenitate în cadrul unei baterii standard de teste de genotoxicitate. Potențialul carcinogen al cabozantinibului a fost evaluat la două specii: șoareci transgenici rasH2 și șobolani Sprague-Dawley. În cadrul studiului de carcinogenitate la șobolani de 2 ani, neoplaziile legate de cabozantinib au constat într-o creștere a incidenței feocromocitomului benign, singur sau în combinație cu feocromocitomul malign /complexul feocromocitom malign al

medulosuprarenalei la ambele sexe la expuneri mult mai mici decât expunerea intenționată la om. Relevanța clinică a leziunilor neoplazice observate la șobolan este incertă, dar este posibil să fie scăzută. Cabozantinibul nu a fost carcinogen pe un model standard la șoareci rasH2, la o expunere puțin mai crescută decât expunerea terapeutică planificată la om.

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

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

La șobolani tineri (caracteristici comparabile cu cele de la copii și adolescenți cu vârsta >2 ani) la care s-a administrat cabozantinib s-a înregistrat o creștere a valorilor parametrilor NAN, o scădere a hematopoiezei, sistem reproducător puberal/imatur la femele (fără întârzierea deschiderii vaginale), anomalii dentare, conținut și densitate minerale osoase reduse, pigmentarea pielii și hiperplazia canalului coledoc. Constatările privind uterul/ovarele și scăderea hematopoiezei au părut să fie tranzitorii, însă efectele asupra parametrilor osoși și pigmentarea pielii au fost susținute. Nu s-au efectuat evaluări la șobolani tineri (caracteristici comparabile cu cele de la copii și adolescenți cu vârsta <2 ani).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Amidon glicolat de sodiu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Acid stearic

#### Capsula

Gelatină  
Oxid negru de fier (E172)  
Dioxid de titan (E171)

#### Cerneala de inscripționare

Shellac  
Oxid negru de fier (E172)  
Propilenglicol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**



A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PE/PCTFE-Al cu folie pe partea din spate, sigilate într-un card de ambalare secundar, sigilat la căldură.

Carduri cu blistere conținând:

21 x 20 mg capsule (doza de 60 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile)

Ambalaj pentru 28 zile conținând:

84 capsule (4 carduri cu blistere a 21 x 20 mg) (doza de 60 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg capsule (doza de 60 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile)

EU/1/13/890/004 84 capsule (4 carduri cu blistere a 21 x 20 mg) (doza de 60 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 martie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 ianuarie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

COMETRIQ 20 mg capsule

COMETRIQ 80 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține malat de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg sau 80 mg cabozantinib. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulele sunt de culoare gri, inscripționate cu „XL184 20mg” cu cerneală neagră pe corpul capsulei. Capsula conține o pulbere de culoare aproape albă până la albă.

Capsulele sunt de culoare portocalie, inscripționate cu „XL184 80mg” cu cerneală neagră pe corpul capsulei. Capsula conține o pulbere de culoare aproape albă până la albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

COMETRIQ este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian medular inoperabil local avansat sau metastatic.

Pentru pacienții la care nu se cunoaște statusul mutației genei RET (Rearanjată în timpul Transfecției) sau la care acesta este negativ, înaintea luării deciziei individualizate de tratament, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut (vezi informații importante la pct. 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu COMETRIQ trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

#### Doze

Doza recomandată de COMETRIQ este de 140 mg o dată pe zi, administrată sub forma unei capsule portocalii de 80 mg și a trei capsule gri de 20 mg. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

Este de așteptat ca la majoritatea pacienților tratați cu COMETRIQ să fie necesare una sau mai multe ajustări ale dozei (scădere și/sau întrerupere) din cauza toxicității. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul primelor opt săptămâni de tratament (vezi pct. 4.4).

Managementul reacțiilor adverse suspectate la medicament pot necesita întreruperea temporară și/sau scăderea dozei în cadrul terapiei cu COMETRIQ. Atunci când este necesară scăderea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 100 mg, pe zi, luată sub forma unei capsule portocalii de 80 mg și a unei capsule gri de 20 mg, iar apoi scăderea până la o doză de 60 mg pe zi, luată sub forma a trei capsule gri de 20 mg.

Se recomandă întreruperi ale dozelor pentru managementul toxicității de grad 3 sau mai mare conform clasificării CTCAE sau al toxicității intolerabile de grad 2.

Se recomandă scăderi ale dozelor pentru evenimente care, dacă persistă, ar putea deveni grave sau intolerabile.

Deoarece cele mai multe evenimente pot apărea în perioada de început a tratamentului, medicul trebuie să evalueze pacientul îndeaproape în timpul primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. Evenimentele care au, în general, debut precoce, includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP) și evenimentele gastro-intestinale (GI) (durere abdominală sau durere la nivel bucal, inflamație a mucoaselor, constipație, diaree, vărsături).

Apariția unor reacții adverse grave (cum sunt fistulele GI) poate fi dependentă de doza cumulată și poate avea loc într-o fază mai târzie a tratamentului.

Dacă un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au mai rămas mai puțin de 12 ore înainte de doza următoare.

#### Medicamente administrate concomitent

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

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

#### Pacienți vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta  $\geq 65$  ani). Cu toate acestea, s-a observat o tendință de creștere a frecvenței EAG la subiecții cu vârsta de 75 ani și peste.

#### Rasă

Experiența provenită din utilizarea cabozantinibului la pacienți de altă rasă decât cea albă este limitată.

#### Insuficiență renală

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

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza recomandată de cabozantinib este de 60 mg o dată pe zi. Trebuie monitorizate evenimentele adverse și trebuie ajustată doza sau trebuie întreruptă administrarea, după cum este necesar (vezi pct. 4.2). Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

#### Pacienți cu insuficiență cardiacă

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

### Copii și adolescenți

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

### Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte și timp de o oră după administrarea COMETRIQ.

## **4.3 Contraindicații**

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

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În studiul clinic pivot s-au efectuat scăderi ale dozei și întreruperi ale dozei la 79% și respectiv 72% dintre pacienții tratați cu cabozantinib. La 41% dintre pacienți au fost necesare două scăderi ale dozei. Valoarea mediană a timpului până la prima scădere a dozei a fost de 43 zile, iar până la prima întrerupere a dozei a fost de 33 zile. Prin urmare, în primele opt săptămâni de tratament se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților (vezi pct. 4.2).

### Perforații, fistule și abcese intra-abdominale

La utilizarea cabozantinibului s-au observat perforații și fistule GI grave, uneori letale, precum și abcese intra-abdominale. Pacienții cărora li s-a efectuat recent radioterapie, au o boală inflamatorie a intestinului (de exemplu boala Crohn, colită ulcerativă, peritonită sau diverticulită), au infiltrații tumorale la nivelul traheii, al bronhiilor sau al esofagului, au complicații în urma unei intervenții chirurgicale GI anterioare (în special în cazul în care acestea se asociază cu vindecare întârziată sau incompletă) sau au complicații în urma radioterapiei anterioare la nivelul cavității toracice (inclusiv al mediastinului) trebuie evaluați cu atenție înaintea începerii terapiei cu cabozantinib, iar ulterior trebuie monitorizați îndeaproape din punct de vedere al simptomelor legate de perforații și fistule. Trebuie excluse fistulele non-GI, după caz, în cazurile de debut al mucozitei după începerea terapiei. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă la pacienții la care apare o perforație GI sau fistule GI sau non-GI.

### Evenimente tromboembolice

La utilizarea cabozantinibului s-au observat evenimente de tromboembolie venoasă și evenimente de tromboembolie arterială. Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc sau în antecedente astfel de evenimente. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă la pacienții la care apare infarct miocardic acut sau orice alte complicații tromboembolice arteriale semnificative din punct de vedere clinic.

### Hemoragie

S-au observat hemoragii în cazul utilizării cabozantinibului. Pacienții care prezintă dovezi de afectare tumorală a traheii sau a bronhiilor sau antecedente de hemoptizie înaintea inițierii tratamentului trebuie evaluați cu atenție înaintea inițierii terapiei cu cabozantinib. Cabozantinibul nu trebuie administrat la pacienți cu hemoragie gravă sau cu hemoptizie recentă.

### Complicații la nivelul plăgii

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

### Hipertensiune arterială

S-a observat apariția hipertensiunii arteriale în cazul utilizării cabozantinibului. Toți pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea hipertensiunii arteriale și tratați după cum este necesar, cu terapie anti-

hipertensivă standard. În cazul hipertensiunii arteriale persistente în pofida utilizării de medicamente anti-hipertensive, doza de cabozantinib trebuie scăzută. Administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă în cazul în care hipertensiunea arterială rămâne severă și persistentă în pofida utilizării terapiei anti-hipertensive și a scăderii dozei de cabozantinib. În caz de criză hipertensivă, administrarea cabozantinibului trebuie întreruptă.

#### Osteonecroză

S-au observat evenimente de osteonecroză de maxilar (ONM) la utilizarea cabozantinibului. Trebuie efectuată o examinare orală înainte de inițierea tratamentului cu cabozantinib și periodic în timpul terapiei cu cabozantinib. Pacienții trebuie instruiți cu privire la practica de igienă orală. În cazul procedurilor stomatologice invazive, tratamentul cu cabozantinib trebuie oprit cu cel puțin 28 zile înainte de intervenții chirurgicale programate, dacă este posibil. Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții la care se administrează medicamente asociate cu apariția ONM, cum sunt bifosfonații. La pacienții la care apare ONM trebuie întreruptă administrarea cabozantinibului.

#### Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară

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

#### Proteinurie

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

#### Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă

La utilizarea cabozantinibului s-a observat apariția sindromului de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR), cunoscut și ca sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). La pacienții cu SLPR tratamentul cu cabozantinib trebuie întrerupt.

#### Prelungirea intervalului QT

Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT, pacienții cărora li se administrează medicamente antiaritmice sau pacienții cu boală cardiacă preexistentă relevantă, bradicardie sau perturbări electrolitice. La utilizarea cabozantinibului, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică prin intermediul ECG și al determinărilor electrolitice (valorile serice ale calciului, potasiului și magneziului) în timpul tratamentului. Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, care pot determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de cabozantinib, trebuie administrat cu precauție.

#### Inductori și inhibitori ai CYP3A4

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

#### Substraturi ale glicoproteinei-P

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

## Inhibitori ai MRP2

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectul altor medicamente asupra cabozantinib

#### *Inductori și inhibitori ai CYP3A4*

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

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

#### *Medicamente care determină modificarea pH-ului gastric*

Administrarea concomitentă a inhibitorului pompei de protoni (IPP) esomeprazol (40 mg pe zi timp de 6 zile) cu o doză unică de 100 mg de cabozantinib la voluntari sănătoși nu a avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii plasmatice la cabozantinib (ASC). Nu este indicată ajustarea dozei în cazul administrării concomitente de medicamente care determină modificarea pH-ului gastric (adică IPP, antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub> și antiacide) și cabozantinib.

#### *Inhibitori ai MRP2*

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

#### *Chelatori ai sărurilor biliare*

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

### Efectul cabozantinibului asupra altor medicamente

Efectul cabozantinibului asupra farmacocineticii steroizilor contraceptivi nu a fost investigat.

Deoarece nu se poate garanta că efectul contraceptiv nu va suferi modificări, se recomandă utilizarea unei metode contraceptive suplimentare, cum este o metodă de barieră.

Din cauza nivelurilor ridicate de legare de proteinele plasmatice ale cabozantinibului (pct. 5.2), poate fi posibilă o interacțiune cu warfarina care să disloce proteinele plasmatice. În cazul unei astfel de combinații, trebuie monitorizate valorile INR (raport normalizat internațional).

#### *Substraturi ale glicoproteinei-P*

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

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

##### Sarcina

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

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

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

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

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

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse grave asociate cabozantinibului sunt pneumonia, inflamația mucoaselor, hipocalcemia, disfagia, deshidratarea, embolia pulmonară și hipertensiunea arterială. Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (resimțite de cel puțin 20% dintre pacienți) au inclus diareea, SEPP, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar, greața, oboseala, disgeuzia, modificarea culorii părului, hipertensiunea arterială, stomatita, constipația, vărsăturile, inflamația mucoaselor, astenia și disfonia.

Cele mai frecvente rezultate anormale ale analizelor de laborator au fost creșterea valorilor aspartat-aminotransferazei (AST), creșterea valorilor alanin-aminotransferazei (ALT), creșterea valorilor fosfatazei alcaline (FAL), limfopenia, hipocalcemia, neutropenia, trombocitopenia, hipofosfatemia, hiperbilirubinemia, hipomagneziemia și hipokaliemia.

##### Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

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

**Tabelul 1: Reacții adverse raportate la utilizarea cabozantinibului**

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>	<b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări		abces (inclusiv la nivel visceral, cutanat, dentar), pneumonie, foliculită, infecție fungică (inclusiv cutanată, orală, genitală)	aspergilom	
Tulburări endocrine		hipotiroidie		
Tulburări metabolice și de nutriție	scăderea apetitului alimentar, hipocalcemie, hipofosfatemie, hiperbilirubinemie, hipokaliemie, hipomagneziemie	deshidratare, hipoalbuminemie		
Tulburări psihice		anxietate, depresie, stare de confuzie	visе anormale, delir	
Tulburări ale sistemului nervos	disgeuzie, cefalee, amețeală	accident vascular cerebral, neuropatie periferică, parestezie, ageuzie, tremor	ataxie, perturbarea atenției, encefalopatie hepatică, pierderea conștienței, tulburări de vorbire, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	
Tulburări oculare		vedere încețoșată	cataractă, conjunctivită	
Tulburări acustice și vestibulare		dureri auriculare, tinitus	hipoacuzie	
Tulburări cardiace		fibrilație atrială	angină pectorală, tahicardie supraventriculară	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	hipertensiune arterială	hipotensiune arterială, tromboză venoasă, paloare, temperatură periferică scăzută	tromboză arterială	



<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>	<b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	disfonie, durere orofaringiană	fistulă, alta decât cea gastro-intestinală (inclusiv traheală, pneumo-mediastinală, traheo-esofagiană), embolie pulmonară, hemoragie de tract respirator (inclusiv pulmonară, bronhială, traheală), pneumonie de aspirație	atelectazie, edem faringian, pneumonită	
Tulburări gastro-intestinale	diaree, greață, stomatită, constipație, vărsături, durere abdominală, dispepsie, disfagie, glosodinie	perforație gastrointestinală, hemoragie gastrointestinală, pancreatită, hemoroizi, fisură anală, inflamație anală, cheilită	fistulă gastro-intestinală, esofagită	
Tulburări hepatobiliare		colecistită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, modificări de culoare a părului, erupție cutanată tranzitorie, xerodermie, alopecie, eritem	hiperkeratoză, acnee, pustule, creștere anormală a părului, exfolierea pielii, hipopigmentarea pielii	ulcere cutanate, telangiectazie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie, spasme musculare	durere toracică musculo-scheletică, osteonecroză de maxilar	rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare		proteinurie, disurie, hematurie	insuficiență renală acută	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			amenoree, hemoragie vaginală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală, inflamație a mucoaselor, astenie	afectarea vindecării plăgilor, frisoane, edem facial	chisturi, durere facială, edem localizat	

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>	<b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Investigații diagnostice	scăderea greutateii corporale, valori plasmatică scăzute ale ALT, AST și FAL, concentrații plasmatică crescute de LDH, concentrații plasmatică crescute de TSH, limfopenie, neutropenie, trombocitopenie	concentrații plasmatică crescute ale creatin-fosfokinazei	scăderea timpului parțial activat de tromboplastină, creșterea numărului de eozinofile, creșterea numărului de trombocite	

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-au observat valori mai mari decât valorile normale ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) după administrarea primei doze, la 57% dintre pacienții tratați cu cabozantinib, comparativ cu 19% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (indiferent de valorile de la momentul inițial). La nouăzeci și două de procente dintre pacienții din grupul de tratament cu cabozantinib se efectuase anterior tiroidectomie, iar la 89% dintre pacienți li se administrau hormoni tiroidieni înainte de administrarea primei doze.

Într-un studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu neoplazii, s-a observat o creștere față de momentul inițial a intervalului QT corectat utilizând formula Fridericia (QTcF) cu 10 - 15 ms în ziua 29 (dar nu și în ziua 1) în urma inițierii tratamentului cu cabozantinib (la o doză de 140 mg o dată pe zi). Acest efect nu a fost asociat cu o modificare a morfologiei formei undei cardiace sau cu modificări de ritm. Niciunul dintre pacienții tratați cu cabozantinib nu a avut QTcF >500 ms.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01XE26

### Mecanism de acțiune

Cabozantinibul este o moleculă mică, care inhibă receptorii multipli ai tirozin-kinazei (RTK) implicați în creșterea tumorală și angiogeneza, remodelarea osoasă patologică și progresia metastatică a cancerului. Cabozantinibul a fost evaluat din punct de vedere al activității sale inhibitorii împotriva unei varietăți de kinaze și a fost identificat ca inhibitor al receptorilor MET (proteina receptoare a factorului de creștere al hepatocitelor) și VEGF (factorul de creștere endotelial vascular). Mai mult, cabozantinibul inhibă și alte tirozin-kinaze, inclusiv RET, receptorul GAS6 (AXL), receptorul factorului celulelor stem (KIT) și tirozin-kinaza-3 similară Fms (FLT3).

### Efecte farmacodinamice

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

Eficacitatea la administrarea cabozantinibului a fost observată la pacienți cu cancer tiroidian medular, cu RET de tip sălbatic sau cu mutații.

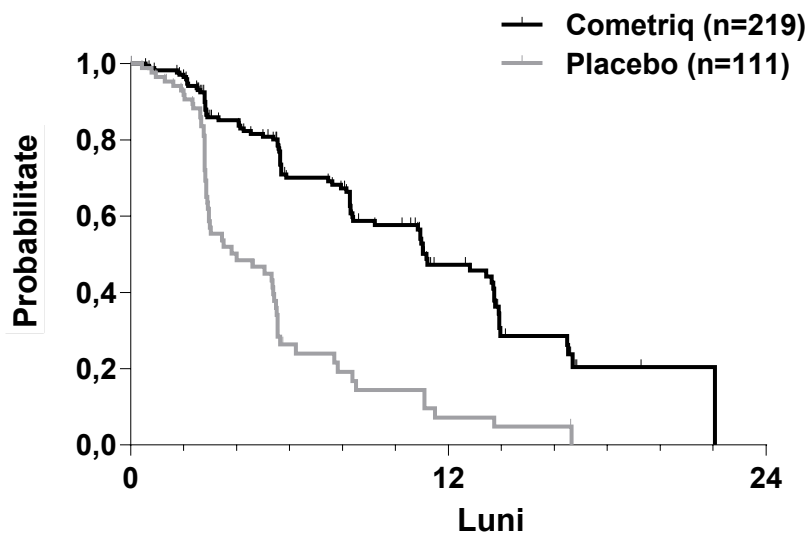
### Date clinice în cancerul tiroidian medular

S-a efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, de comparare a cabozantinibului (N = 219) cu placebo (N = 111) la pacienți cu CTM inoperabil local avansat sau metastatic și progresie a bolii documentată radiografic într-un interval de 14 luni înainte de intrarea în studiu. Obiectivul primar a fost compararea timpului de supraviețuire fără progresia bolii (TSP) la pacienții la care se administra cabozantinib, comparativ cu pacienții la care se administra placebo. Obiectivele secundare au fost reprezentate de compararea ratei generale de răspuns (RGR) și compararea timpului total de supraviețuire (TTS). La evaluarea RGR și a TTS s-a utilizat analiza centralizată, independentă, în regim orb, a datelor de imagistică. Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Rezultatul analizei TSP, pe baza evaluării RECIST a analizei centrale, a demonstrat o diferență semnificativă statistic între durata TSP în cazul cabozantinibului și durata în cazul placebo: valoarea mediană a duratei a fost de 11,2 luni pentru subiecții din grupul de tratament cu cabozantinib, comparativ cu 4,0 luni pentru subiecții din grupul de tratament cu placebo (indice de risc [IR] stratificat = 0,28; ÎI 95%: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Figura 1). Rezultatele cu privire la TSP au fost concordante pentru toate subgrupele de la momentul inițial și subgrupele demografice evaluate, inclusiv terapia anterioară cu inhibitori ai tirozin-kinazei (care putea fi reprezentată de medicamente care ținteau căile asociate cu anti-angiogeneza), statusul mutației RET (inclusiv pacienții cu absența documentată a mutațiilor RET), statusul antineoplazic sau radioterapic anterior sau existența metastazelor osoase.

RGR a fost 27,9% și 0% pentru pacienții din grupul de tratament cu cabozantinib și respectiv grupul de tratament cu placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabelul 2). Valoarea mediană a duratei răspunsurilor obiective a fost de 14,6 luni (ÎI 95%: 11,1, 17,5) pentru pacienții din grupul de tratament cu cabozantinib.

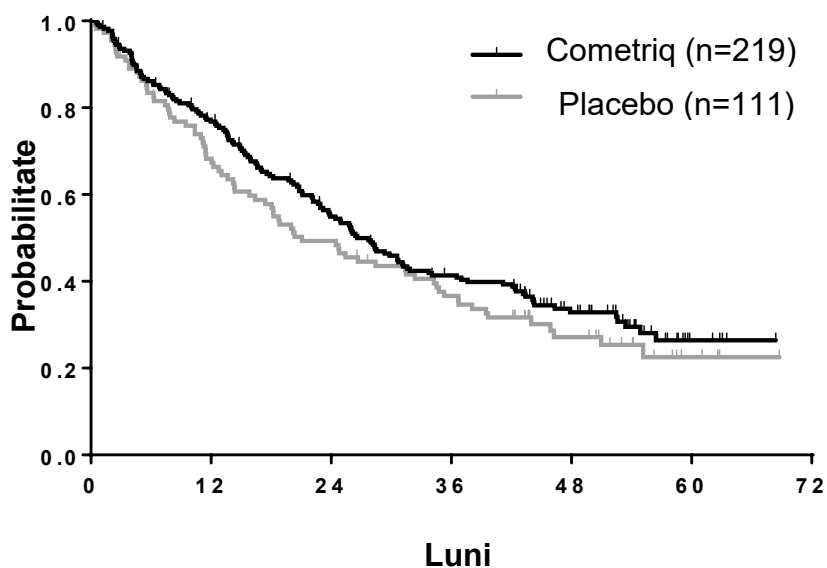
### **Figura 1: Curba Kaplan Meier pentru timpul de supraviețuire fără progresia bolii**



Număr de subiecți cu risc								
Luna	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

Analiza finală a TTS a fost efectuată după ce au survenit 218 evenimente (decese), iar aceasta a evidențiat o tendință de creștere a timpului median de supraviețuire de 5,5 luni în grupul de tratament cu cabozantinib: mediana (luni) 26,6 cabozantinib față de 21,1 placebo (IR = 0,85% [ÎI 95%: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

**Figura 2: Curba Kaplan-Meier a timpului total de supraviețuire**



**Tabelul 2: Rezumatul constatărilor principale privind eficacitatea**

	<b>Cabozantinib</b>	<b>Placebo</b>
<b>Valoarea mediană a timpului de supraviețuire fără progresia bolii</b>	11,2 luni	4,0 luni
	IR: 0,28 (0,19, 0,40) p < 0,0001	
<b>Valoarea mediană a timpului total de supraviețuire</b>	26,6 luni	21,1 luni
	IR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
<b>Rata generală de răspuns<sup>a</sup> (ÎÎ 95%)</b>	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p < 0,0001	
<b>Durata răspunsului; mediana (ÎÎ 95%)</b>	14,6 luni (11,1, 17,5)	N/A
<b>Rata de control al bolii<sup>b</sup> (ÎÎ 95)</b>	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
<b>Răspunsul privind calcitonina<sup>a</sup></b>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
<b>Răspunsul ACE<sup>a</sup></b>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Răspuns = RC + RP

<sup>b</sup> Rata de control al bolii = AS+ RGR

<sup>c</sup> Include pacienții evaluabili din punct de vedere al răspunsului

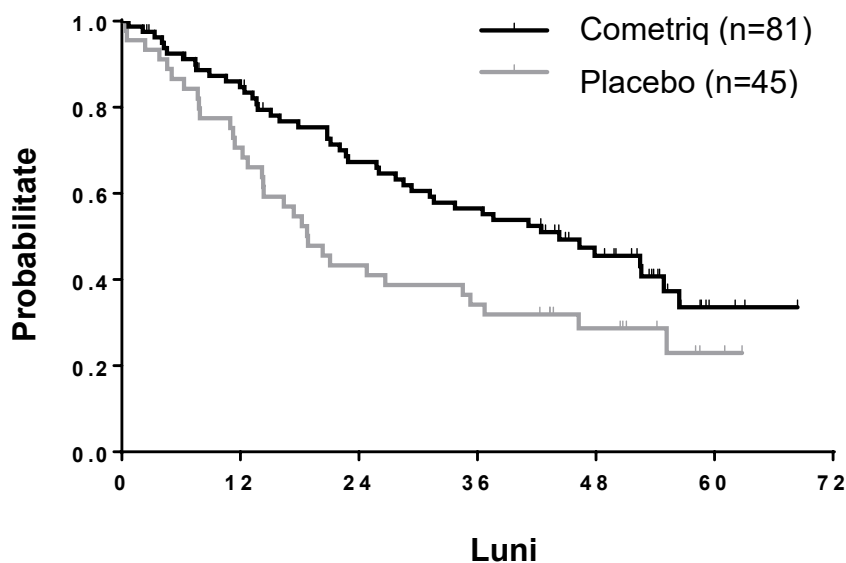
#### Statusul mutației RET

Dintre cei 215 pacienți pentru care au fost disponibile suficiente date pentru determinarea statusului mutației, 78,6% (n=169) au fost clasificați cu status pozitiv al mutației *RET* (din care 126 prezentau rezultat pozitiv pentru mutația M918T), iar 21,4% (n=46) au fost clasificați cu status negativ al mutației *RET*. Pentru alți 115 pacienți, statusul mutației *RET* nu a putut fi determinat sau era incert. La toate cele trei subgrupe, valoarea TSP a fost crescută în grupul de tratament cu cabozantinib comparativ cu grupul de tratament cu placebo (IR de 0,23, 0,53 și 0,30 pentru subgrupele cu status al mutației *RET* pozitiv, negativ și respectiv necunoscut). Ratele de răspuns obiectiv măsurate la aceste subgrupe au fost în general concordante cu rezultatele privind TSP, subgrupele cu status pozitiv, negativ și necunoscut al mutației *RET* având rate de răspuns tumoral de 32%, 22% și respectiv 25%.

Analiza genetică aprofundată a indicat că o proporție scăzută de pacienți prezentau mutații tumorale somatice la nivelul *HRAS*, *KRAS* sau *NRAS*. Acești pacienți (n=16) au prezentat prelungiri semnificative al TSP (IR de 0,15) și o rată a răspunsului obiectiv de 31%. Pacienții cu status negativ al mutației *RET*, fără dovezi ale prezenței mutației *RAS* (n=33) au prezentat un beneficiu redus din punct de vedere al TSP (IR de 0,87) și o rată de răspuns mai scăzută, de 18%, comparativ cu alte subgrupe definite pe baza mutațiilor.

S-a observat o îmbunătățire semnificativă a TTS la subgrupul de pacienți cu status pozitiv al mutației *RET* M918T (n=81/219 din grupul de tratament cu cabozantinib): 44,3 luni în grupul de tratament cu cabozantinib față de 18,9 luni în grupul la care s-a administrat placebo (IR = 0,60, p = 0,0255). Nu a existat nicio îmbunătățire a TTS pentru subgrupurile cu status negativ și necunoscut al mutației *RET* M918T.

Figura 3: Analiza Kaplan-Meier a TTS la subiecții cu o mutație *RET* M918T



### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu cabozantinib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor solide maligne (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

În urma administrării de cabozantinib pe cale orală, concentrațiile plasmatiche maxime de cabozantinib sunt atinse la 2 până la 5 ore după administrarea dozei. Profilurile concentrație plasmatică – timp arată o a doua valoare maximă a absorbției, la aproximativ 24 ore după administrare, ceea ce sugerează că cabozantinibul ar putea fi recirculat în sistemul entero-hepatic.

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

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

### Distribuție

Cabozantinibul se leagă în mare măsură de proteine, *in vitro*, în plasma umană ( $\geq 99,7\%$ ). Pe baza modelului farmacocinetic populațional (PK), volumul distribuției (V/F) este de aproximativ 349 l (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Legarea de proteine nu a fost afectată la pacienții cu funcție renală sau hepatică ușor sau moderat afectată.

### Metabolizare

Cabozantinibul a fost metabolizat *in vivo*. În plasmă au fost prezenți patru metaboliți la expuneri (ASC) mai mari de 10% decât cea a medicamentului sub formă nemodificată: XL184-N-oxid, compusul de scindare XL184 amidă, XL184 mono-hidroxi-sulfat și sulfatul compus de scindare

6-desmetil amidă. Cei doi metaboliți neconjugați (XL184-N-oxid și compusul de scindare XL 184 amidă), care dețin <1% din potența de inhibare specifică a kinazei a cabozantinibului sub formă nemodificată reprezintă fiecare <10% din expunerea plasmatică totală asociată medicamentului.

Cabozantinibul este un substrat pentru metabolizarea CYP3A4 *in vitro*, având în vedere că un anticorp de neutralizare pentru CYP3A4 a inhibat formarea metabolitului XL184 N-oxid cu 80% la incubarea enzimelor microzomale hepatice umane (HLM) catalizată cu NADPH; în schimb anticorpul de neutralizare pentru CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1 nu au avut niciun efect asupra formării de metaboliți ai cabozantinibului. Un anticorp de neutralizare pentru CYP2C9 a evidențiat un efect minim asupra formării metabolitelor cabozantinibului (adică o scădere de a <20% ).

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a cabozantinibului în studiile cu administrare de doză unică la voluntari sănătoși este de aproximativ 120 ore. Valoarea medie a clearance-ului (CL/F) la starea de echilibru la pacienții cu neoplazie a fost estimată la 4,4 l/oră în cadrul unei analize PK populaționale. După o perioadă de colectare de 48 zile, după administrarea unei doze unice de cabozantinib marcat <sup>14</sup>C, a fost recuperat un procent de aproximativ 81% din radioactivitatea totală administrată, 54% în materiile fecale și 27% în urină.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență renală

Rezultatele dintr-un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală indică faptul că rapoartele mediei geometrice a celor mai mici pătrate pentru cabozantinibul din plasmă, C<sub>max</sub> și ASC<sub>0-inf</sub> au fost cu 19% și 30% mai crescute, pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (Î 90% pentru C<sub>max</sub> între 91,60% și 155,51%; ASC<sub>0-inf</sub> între 98,79% și 171,26%) și cu 2% și 6-7% mai crescute (Î 90% pentru C<sub>max</sub> între 78,64% și 133,52%; ASC<sub>0-inf</sub> între 79,61% și 140,11%), pentru pacienții cu insuficiență renală moderată față de subiecții cu funcție renală normală. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență renală severă.

#### Insuficiență hepatică

Rezultatele dintr-un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică indică faptul că expunerea (ASC<sub>0-inf</sub>) a crescut cu 81% și respectiv 63% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Î 90% pentru ASC<sub>0-inf</sub> între 121,44% și 270,34% pentru insuficiența ușoară și între 107,37% și 246,67% pentru insuficiența moderată). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

#### Rasă

Nu sunt disponibile date pentru a determina o diferență între parametrii PK în funcție de rasă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de până la 6 luni, efectuate la șobolani și câini, organele la care s-a manifestat toxicitatea au fost tractul GI, măduva osoasă, țesuturile limfoide, rinichii, glandele suprarenale și țesuturile aparatului reproductiv. Valorile fără efecte adverse observabile (NOAEL) pentru aceste constatări s-au situat sub valorile de expunere clinică la om la doza terapeutică țintă.

Cabozantinibul nu a evidențiat mutagenitate sau clastogenitate în cadrul unei baterii standard de teste de genotoxicitate. Potențialul carcinogen al cabozantinibului a fost evaluat la două specii: șoareci transgenici rasH2 și șobolani Sprague-Dawley. În cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan de 2 ani, neoplaziile legate de cabozantinib au constat într-o creștere a incidenței feocromocitomului benign, singur sau în combinație cu feocromocitomul malign /complexul feocromocitom malign ale

medulosuprarenalei la ambele sexe la expuneri mult mai mici decât expunerea intenționată la om. Relevanța clinică a leziunilor neoplazice observate la șobolani este incertă, dar este posibil să fie scăzută. Cabozantinibul nu a fost carcinogen pe un model standard la șoareci rasH2, la o expunere puțin mai crescută decât expunerea terapeutică planificată la om.

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

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

La șobolanii tineri (caracteristici comparabile cu cele de la copii și adolescenți cu vârsta >2 ani) la care s-a administrat cabozantinib s-a înregistrat o creștere a valorilor parametrilor NAN, o scădere a hematopoiezei, sistem reproducător puberal/imatur la femele (fără întârzierea deschiderii vaginale), anomalii dentare, conținut și densitate minerale osoase reduse, pigmentarea pielii și hiperplazia canalului coledoc. Constatările privind uterul/ovarele și scăderea hematopoiezei au părut să fie tranzitorii, însă efectele asupra parametrilor osoși și pigmentarea pielii au fost susținute. Nu s-au efectuat evaluări la șobolani tineri (caracteristici comparabile cu cele de la copii și adolescenți cu vârsta <2 ani).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Amidon glicolat de sodiu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Acid stearic

#### Capsula

Gelatină  
Oxid negru de fier (E172) (numai capsulele de 20 mg)  
Oxid roșu de fier (E172) (numai capsulele de 80 mg)  
Dioxid de titan (E171)

#### Cerneala de inscripționare

Shellac  
Oxid negru de fier (E172)  
Propilenglicol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.



#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PE/PCTFE-Al cu folie pe partea din spate, sigilate într-un card de ambalare secundar, sigilat la căldură.

Carduri cu blistere conținând fie:

7 x 20 mg și 7 x 80 mg capsule (doza de 100 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile)

21 x 20 mg și 7 x 80 mg capsule (doza de 140 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile)

Ambalaj pentru 28 zile conținând:

56 capsule (4 carduri cu blistere a: 7 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 100 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

112 capsule (4 carduri cu blistere a: 21 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 140 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/890/002	7 x 20 mg și 7 x 80 mg capsule (doza de 100 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg și 7 x 80 mg capsule (doza de 140 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile)
EU/1/13/890/005	56 capsule (4 carduri cu blistere a: 7 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 100 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)
EU/1/13/890/006	112 capsule (4 carduri cu blistere a: 21 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 140 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 martie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 ianuarie 2018

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

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

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

## **E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>Un studiu de comparare a dozei (XL-184-401) (140 mg comparativ cu 60 mg) efectuat la 112 pacienți cu cancer tiroidian medular ereditar sau sporadic.</p> <p>Vor fi eligibili pentru studiu pacienții cu ambele forme de CMT, sporadic și ereditar. Trebuie recoltate probe tumorale noi pentru analiza genetică a tumorilor, de la situsul metastatic cel mai recent, de la pacienții înrolați în studiul de comparare a dozei.</p> <p>Probele vor fi evaluate din punct de vedere al mutațiilor RET și RAS. Inițial, pentru probele de țesut tumoral se vor efectua evaluarea histologică, îmbogățirea manuală a tumorii și izolarea ADN. Probele ADN rezultate vor fi evaluate din punct de vedere al calității printr-un test de amplificare pe bază de PCR și prin secvențiere Sanger pentru detectarea mutației RET M918T. Se va solicita o altă probă dacă proba originală nu trece testele de calitate PCR sau secvențiere Sanger. Se va efectua secvențierea de generație următoare a exonilor RET 10, 11 și 13-16, care acoperă marea majoritate a mutațiilor RET cunoscute. În plus, probele vor fi evaluate pentru detectarea mutațiilor la nivelul situsurilor celor mai frecvente de la nivelul genelor RAS (genele HRAS, KRAS și NRAS).</p> <p>Vor fi necesare evaluări PK pentru toți subiecții (ambele grupuri de doze). Rezultatele vor fi utilizate pentru a evalua expunerea la cabozantinib la doze de 60 și 140 mg și pentru a caracteriza mai amplu modelele PK populaționale și relațiile de răspuns la expunere ale cabozantinibului și ale metaboliților posibili, la această populație.</p>	<p>30 septembrie 2020</p>

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CARD CU BLISTERE, doza de 60 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COMETRIQ 20 mg capsule  
Cabozantinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține malat de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg cabozantinib.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule  
20 mg  
Doza de 60 mg

Ambalaj pentru doza zilnică de 60 mg  
21 x 20 mg capsule (doza de 60 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile)  
Fiecare doză zilnică de 60 mg conține trei capsule gri de 20 mg.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Prospect în săculeț.

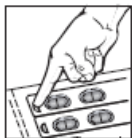
**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

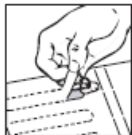
**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Instrucțiuni de administrare  
A se lua toate capsulele de pe un rând în fiecare zi, fără alimente (pacienții trebuie să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte și timp de o oră după ce iau capsula). A se înregistra data primei doze.

1. Se apasă clapeta din margine



2. Se îndepărtează învelișul din hârtie



3. Se apasă capsula prin folie



## **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

## **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

## **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

## **12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/890/001



**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
doza de 60 mg/zi

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDEMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA PENTRU 28 ZILE, doza de 60 mg (INCLUDE CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COMETRIQ 20 mg capsule  
Cabozantinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține malat de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg cabozantinib.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Doza de 60 mg

Ambalaj pentru 28 zile: 84 capsule (4 carduri cu blistere a: 21 x 20 mg capsule) pentru doza zilnică de 60 mg, pentru o rezervă de 28 zile.

Fiecare doză zilnică de 60 mg conține trei capsule gri de 20 mg.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Consultați fiecare card cu blistere pentru instrucțiuni privind eliberarea.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/890/004      84 capsule (4 carduri cu blistere a 21 x 20 mg) (doza de 60 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
doza de 60 mg/zi

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDEMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CARD CU BLISTERE DIN AMBALAJUL PENTRU 28 ZILE, doza de 60 mg (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COMETRIQ 20 mg capsule  
Cabozantinib

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține echivalent de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg cabozantinib.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule  
20 mg  
Doza de 60 mg

21 x 20 mg capsule (doza de 60 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile). Componentă a unui ambalaj pentru 28 zile, nu poate fi comercializată separat.

Ambalaj pentru doza zilnică de 60 mg  
Fiecare doză zilnică de 60 mg conține trei capsule gri de 20 mg.

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Prospect în săculeț.

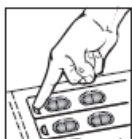
### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

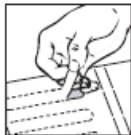
### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Instrucțiuni de administrare  
A se lua toate capsulele de pe un rând în fiecare zi, fără alimente (pacienții trebuie să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte și timp de o oră după ce iau capsula). A se înregistra data primei doze.

1. Se apasă clapeta din margine



2. Se îndepărtează învelișul din hârtie



3. Se apasă capsula prin folie



## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

## 11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/890/004 84 capsule (4 carduri cu blistere a 21 x 20 mg) (doza de 60 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CARD CU BLISTERE, doza de 100 mg**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COMETRIQ 20 mg capsule  
COMETRIQ 80 mg capsule  
Cabozantinib

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține echivalent de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg sau 80 mg cabozantinib.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule  
20 mg și 80 mg  
Doza de 100 mg

Ambalaj pentru doza zilnică de 100 mg  
7 x 20 mg capsule și 7 x 80 mg capsule (doza de 100 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile).  
Fiecare doză zilnică de 100 mg conține o combinație de o capsulă gri de 20 mg și o capsulă portocalie de 80 mg.

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Prospect în săculeț.

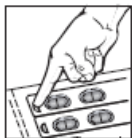
### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Instrucțiuni de administrare  
A se lua toate capsulele de pe un rând în fiecare zi, fără alimente (pacienții trebuie să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte și timp de o oră după ce iau capsula). A se înregistra data primei doze.

1. Se apasă clapeta din margine



2. Se îndepărtează învelișul din hârtie



3. Se apasă capsula prin folie



## **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

## **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

## **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

## **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/890/002



**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
doza de 100 mg/zi

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDEMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA PENTRU 28 ZILE, doza de 100 mg (INCLUDE CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COMETRIQ 20 mg capsule  
COMETRIQ 80 mg capsule  
Cabozantinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține echivalent de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg sau 80 mg cabozantinib.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Doza de 100 mg

Ambalaj pentru 28 zile: 56 capsule (4 carduri cu blistere a: 7 x 20 mg capsule și 7 x 80 mg capsule) pentru doza zilnică de 100 mg, pentru o rezervă de 28 zile.

Fiecare doză zilnică de 100 mg conține o combinație de o capsulă gri de 20 mg și o capsulă portocalie de 80 mg.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Consultați fiecare card cu blistere pentru instrucțiuni privind eliberarea.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/890/005      56 capsule (4 carduri cu blistere a 7 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 100 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
doza de 100 mg/zi

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDEMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:

NN:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CARD CU BLISTERE DIN AMBALAJUL PENTRU 28 ZILE, doza de 100 mg (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COMETRIQ 20 mg capsule  
COMETRIQ 80 mg capsule  
Cabozantinib

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține echivalent de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg sau 80 mg cabozantinib.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule  
20 mg și 80 mg  
Doza de 100 mg

7 x 20 mg capsule și 7 x 80 mg capsule (doza de 100 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile). Componentă a unui ambalaj pentru 28 zile, nu poate fi comercializată separat.

Ambalaj pentru doza zilnică de 100 mg  
Fiecare doză zilnică de 100 mg conține o combinație de o capsulă gri de 20 mg și o capsulă portocalie de 80 mg.

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Prospect în săculeț.

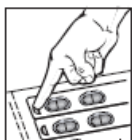
### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Instrucțiuni de administrare  
A se lua toate capsulele de pe un rând în fiecare zi, fără alimente (pacienții trebuie să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte și timp de o oră după ce iau capsula). A se înregistra data primei doze.

1. Se apasă clapeta din margine



2. Se îndepărtează învelișul din hârtie



3. Se apasă capsula prin folie



## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

## 11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/890/005      56 capsule (4 carduri cu blistere a 7 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 100 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CARD CU BLISTERE, doza de 140 mg**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COMETRIQ 20 mg capsule  
COMETRIQ 80 mg capsule  
Cabozantinib

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține echivalent de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg sau 80 mg cabozantinib.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule  
20 mg și 80 mg  
Doza de 140 mg

Ambalaj pentru doza zilnică de 140 mg  
21 x 20 mg capsule și 7 x 80 mg capsule (doza de 140 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile)  
Fiecare doză zilnică de 140 mg conține o combinație de trei capsule gri de 20 mg și o capsulă portocalie de 80 mg.

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Prospect în săculeț.

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

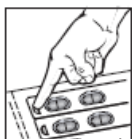
A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

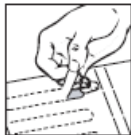
Instrucțiuni de administrare  
A se lua toate capsulele de pe un rând în fiecare zi, fără alimente (pacienții trebuie să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte și timp de o oră după ce iau capsula). A se înregistra data primei doze.

1. Se apasă clapeta din margine





2. Se îndepărtează învelișul din hârtie



3. Se apasă capsula prin folie



#### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

#### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

#### **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

#### **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/890/003

#### **13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
doza de 140 mg/zi

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDEMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA PENTRU 28 ZILE, doza de 140 mg (INCLUDE CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COMETRIQ 20 mg capsule  
COMETRIQ 80 mg capsule  
Cabozantinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține echivalent de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg sau 80 mg cabozantinib.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Doza de 140 mg

Ambalaj pentru 28 zile: 112 capsule (4 carduri cu blistere a: 21 x 20 mg capsule și 7 x 80 mg capsule) pentru doza zilnică de 140 mg, pentru o rezervă de 28 zile.

Fiecare doză zilnică de 140 mg conține o combinație de trei capsule gri de 20 mg și o capsulă portocalie de 80 mg.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Consultați fiecare card cu blistere pentru instrucțiuni privind eliberarea.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/890/006      112 capsule (4 carduri cu blistere a 21 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 140 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
doza de 140 mg/zi

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDEMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CARD CU BLISTERE DIN AMBALAJUL PENTRU 28 ZILE, doza de 140 mg (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COMETRIQ 20 mg capsule  
COMETRIQ 80 mg capsule  
Cabozantinib

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține echivalent de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg sau 80 mg cabozantinib.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule  
20 mg și 80 mg  
Doza de 140 mg

21 x 20 mg capsule și 7 x 80 mg capsule (doza de 140 mg/zi pentru o rezervă de 7 zile). Componentă a unui ambalaj pentru 28 zile, nu poate fi comercializată separat.

Ambalaj pentru doza zilnică de 140 mg  
Fiecare doză zilnică de 140 mg conține o combinație de trei capsule gri de 20 mg și o capsulă portocalie de 80 mg.

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Prospect în săculeț.

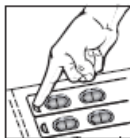
### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

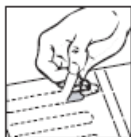
### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Instrucțiuni de administrare  
A se lua toate capsulele de pe un rând în fiecare zi, fără alimente (pacienții trebuie să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte și timp de o oră după ce iau capsula). A se înregistra data primei doze.

1. Se apasă clapeta din margine



2. Se îndepărtează învelișul din hârtie



3. Se apasă capsula prin folie



## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

## 11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/890/006

112 capsule (4 carduri cu blistere a 21 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 140 mg/zi pentru o rezervă de 28 zile)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### COMETRIQ 20 mg capsule COMETRIQ 80 mg capsule Malat de cabozantinib (S)

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

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

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

#### Ce găsiți în acest prospect:

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

#### 1. Ce este COMETRIQ și pentru ce se utilizează

COMETRIQ este un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului tiroidian medular, un tip rar de cancer, care nu poate fi înlăturat prin intervenție chirurgicală sau care s-a răspândit în alte părți ale corpului.

COMETRIQ poate încetini sau opri dezvoltarea cancerului tiroidian medular. Poate ajuta la micșorarea tumorilor asociate acestui tip de cancer.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați COMETRIQ

##### Nu luați COMETRIQ

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

##### Atenționări și precauții

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

- aveți tensiune arterială crescută
- aveți diaree
- s-a întâmplat recent să aveți tuse cu sânge sau sângerare semnificativă
- vi s-a efectuat o intervenție chirurgicală în ultima lună (sau dacă sunt planificate proceduri chirurgicale), inclusiv proceduri stomatologice
- vi s-a efectuat radioterapie în ultimele 3 luni

- aveți o boală inflamatorie a intestinului (de exemplu boala Crohn, colită ulcerativă sau diverticulită)
- vi s-a spus că cancerul dumneavoastră s-a răspândit către căile respiratorii sau esofag
- ați avut recent cheaguri de sânge la nivelul picioarelor, accident vascular cerebral sau infarct miocardic
- luați medicamente pentru controlul ritmului cardiac, aveți o frecvență cardiacă scăzută, aveți probleme cu inima sau aveți probleme legate de valorile calciului, potasiului sau magneziului din sânge
- suferiți de o boală de ficat sau de rinichi severă.

**Spuneți medicului dumneavoastră dacă vreuna dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră.** Este posibil să aveți nevoie de tratament pentru acestea, medicul dumneavoastră poate decide să vă modifice doza de COMETRIQ sau să oprească definitiv tratamentul. Vezi și pct. 4, „Reacții adverse posibile”.

De asemenea, trebuie să spuneți medicului stomatolog că luați COMETRIQ. Este important să mențineți o bună igienă a gurii în timpul tratamentului cu COMETRIQ.

### Copii și adolescenți

COMETRIQ nu este recomandat pentru copii sau adolescenți. Nu se cunosc efectele COMETRIQ la persoanele cu vârsta sub 18 ani.

### COMETRIQ împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Aceasta deoarece COMETRIQ poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează COMETRIQ. Aceasta poate însemna că medicul trebuie să modifice doza (dozele) pe care o (le) luați.

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

### Contraceptive orale

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

## COMETRIQ împreună cu alimente

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

## Sarcina, alăptarea și fertilitatea

**Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu COMETRIQ.** Dacă este posibilă apariția unei sarcini la dumneavoastră sau partenera dumneavoastră, utilizați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive adecvate în perioada în care luați COMETRIQ. Vezi pct. 2.

Dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă sau intenționează să rămână gravidă în timpul tratamentului cu COMETRIQ, adresați-vă medicului dumneavoastră.

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

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

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se recomandă prudență când conduceți vehiculele sau folosiți utilaje. Rețineți că tratamentul cu COMETRIQ vă poate face să vă simțiți obosit sau slăbit.

## 3. Cum să luați COMETRIQ

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

Trebuie să continuați să luați acest medicament până ce medicul dumneavoastră decide oprirea tratamentului. Dacă manifestați reacții adverse grave, medicul dumneavoastră poate decide să vă modifice doza sau să oprească tratamentul mai devreme decât fusese planificat. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este nevoie de ajustarea dozei, în special în timpul primelor opt săptămâni de terapie cu COMETRIQ.

COMETRIQ trebuie luat o dată pe zi. În funcție de doza care v-a fost prescrisă, numărul de capsule care trebuie luat este următorul:

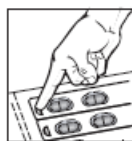
- 140 mg (1 capsulă portocalie de 80 mg și 3 capsule gri de 20 mg)
- 100 mg (1 capsulă portocalie de 80 mg și 1 capsulă gri de 20 mg)
- 60 mg (3 capsule gri de 20 mg)

Medicul va decide care este doza potrivită pentru dumneavoastră.

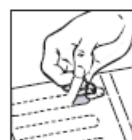
Capsulele sunt furnizate într-un card cu blistere, organizat în funcție de doza prescrisă. Fiecare card cu blistere are suficiente capsule pentru șapte zile (o săptămână). Capsulele sunt disponibile și sub formă de ambalaj pentru 28 zile, care conține suficiente capsule pentru 28 zile, în 4 carduri cu blistere, cu capsule pentru șapte zile în fiecare card.

În fiecare zi, luați toate capsulele de pe un rând. La pct. 6 de mai jos sunt prezentate mai multe informații care se află pe cardul cu blistere, inclusiv câte capsule veți lua și câte capsule se află în total în fiecare card cu blistere. Pentru a vă ajuta să vă reamintiți dozele, notați data când ați luat prima doză în spațiul de lângă capsule. Pentru a extrage capsulele necesare pentru doza dumneavoastră:

1. Apăsați clapa din margine



2. Îndepărtați învelișul din hârtie



3. Apăsați capsula prin folie



COMETRIQ **nu** trebuie luat împreună cu alimente. Trebuie să nu consumați alimente cu cel puțin 2 ore înainte de a lua COMETRIQ și timp de o oră după ce luați medicamentul. Înghițiți capsulele pe rând, cu apă. Nu deschideți capsulele.

#### **Dacă luați mai mult COMETRIQ decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult din COMETRIQ decât ați fost instruit, discutați cu un medic sau mergeți imediat la spital cu capsulele și cu acest prospect.

#### **Dacă uitați să luați COMETRIQ**

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

#### **4. Reacții adverse posibile**

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

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

- Simptome care includ durere la nivelul abdomenului, greață, vărsături, constipație sau febră. Acestea pot fi semne de perforație gastro-intestinală, un orificiu care apare la nivelul stomacului sau al intestinului și care vă poate pune viața în pericol.
- Umflare, durere la nivelul mâinilor și picioarelor sau scurtarea respirației.
- O leziune care nu se vindecă.
- Vărsături sau tuse cu sânge, care poate fi de culoare roșu aprins sau poate avea aspect de zaț de cafea.

- Durere la nivelul gurii, al dinților și/sau al maxilarului, umflături sau zone dureroase în interiorul gurii, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau slăbirea unui dinte. Acestea pot fi semne de deteriorare osoasă la nivelul maxilarului (osteonecroză).
- Convulsii, dureri de cap, stare de confuzie sau dificultăți de concentrare. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni numite sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). SLPR apare mai puțin frecvent (afectează mai puțin de 1 din 100 persoane).

#### **Alte reacții adverse includ:**

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

- Probleme la stomac, inclusiv diaree, greață, vărsături, constipație, indigestie și durere abdominală
- Bășiți, durere la nivelul palmelor sau al tălpilei, erupție sau înroșire la nivelul pielii, uscăciune a pielii
- Scăderea poftei de mâncare, scădere în greutate, modificarea simțului gustului
- Oboseală, slăbiciune, dureri de cap, amețeală
- Modificări de culoare ale părului (deschidere la culoare), căderea părului
- Hipertensiune arterială (creșterea tensiunii arteriale)
- Înroșire, umflare sau durere la nivelul gurii sau al gâtului, dificultăți de vorbire, răgușeală
- Modificări ale analizelor de sânge utilizate pentru monitorizarea stării generale de sănătate și a ficatului, valori scăzute ale electroliților (cum sunt magneziul, calciul sau potasiul)
- Dureri de articulații, spasme musculare
- Umflarea ganglionilor limfatici

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

- Anxietate, depresie, confuzie
- Durere generalizată, durere în piept sau durere musculară, durere de urechi, țiuțiu în urechi
- Slăbiciune, senzații diminuate sau furnicături la nivelul membrelor
- Frisoane, tremurat
- Deshidratare
- Inflamația abdomenului sau a pancreasului
- Inflamația buzelor și a colțurilor gurii
- Inflamația rădăcinilor firelor de păr, acnee, bășiți (în alte zone ale corpului decât mâinile sau picioarele)
- Umflare la nivelul feței și al altor părți ale corpului
- Pierderea gustului
- Hipotensiune arterială (scăderea tensiunii arteriale)
- Fibrilație atrială (ritm rapid și neregulat al inimii)
- Deschiderea la culoare a pielii, piele care se cojește, piele neobișnuit de albă
- Creștere anormală a părului
- Hemoroizi
- Pneumonie
- Durere la nivelul gurii, al dinților și/sau al maxilarului, umflături sau zone dureroase în interiorul gurii, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau slăbirea unui dinte
- Activitate diminuată a tiroidei; simptomele pot include: oboseală, creștere în greutate, constipație, senzație de frig și uscăciune a pielii
- O fisură, un orificiu sau sângerare la nivelul stomacului sau al intestinului, inflamație sau fisură la nivelul anusului, sângerare la nivelul plămânilor sau al traheii (cale respiratorie)
- Conexiune anormală a țesuturilor traheii (cale respiratorie), esofagului sau plămânilor
- Abces (acumularea de puroi, însoțită de umflare și inflamație) la nivelul abdomenului, al zonei pelviene sau al dinților/gingiilor
- Cheaguri de sânge în vene și plămâni
- Accident vascular cerebral

- Infecții fungice care se pot afla la nivelul pielii, al gurii sau al organelor genitale
- Leziuni care se vindecă greu
- Proteine sau sânge în urină, pietre la fiere, dureri la urinare
- Vedere încețoșată
- Creșterea valorilor bilirubinei în sânge (care poate duce la icter/îngălbenirea pielii sau a ochilor)
- Scăderea valorilor proteinelor din sânge

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

- Inflamație a esofagului; simptomele pot include arsuri, dureri la nivelul pieptului, greață, gust modificat, balonare, eructații și indigestie
- O fisură sau conexiune anormală a țesutului sistemului digestiv; simptomele pot include dureri de stomac severe sau persistente
- Infecție și inflamație a plămânilor, colabare al plămânilor
- Ulcere la nivelul pielii, chisturi, Pete roșii pe față sau pe coapse
- Durere facială
- Valori modificate ale rezultatelor analizelor care măsoară coagularea sângelui sau numărul de celule sanguine
- Pierderea coordonării mușchilor, deteriorări ale mușchilor scheletici
- Diminuarea atenției, pierderea conștienței, modificări de vorbire, delir, vise anormale
- Cheaguri de sânge în artere
- Durere toracică din cauza blocării arterelor, bătăi rapide ale inimii
- Deteriorare la nivelul ficatului, insuficiență renală
- Probleme de auz
- Inflamație la nivelul ochilor, cataractă
- Absența menstruației, sângerare vaginală
- O afecțiune numită sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) sau sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR), care se manifestă prin simptome cum sunt convulsiile, durerile de cap, confuzia sau dificultățile de concentrare

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infarct miocardic

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează COMETRIQ**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cardul cu blistere după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține COMETRIQ

Substanța activă este malatul de cabozantinib (S).

Capsulele COMETRIQ de 20 mg conțin malat de cabozantinib (S) echivalent cu 20 mg cabozantinib.  
Capsulele COMETRIQ de 80 mg conțin malat de cabozantinib (S) echivalent cu 80 mg cabozantinib.

Celelalte componente sunt:

- **Conținutul capsulei:** celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, amidon glicolat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal anhidru și acid stearic
- **Capsula:** gelatină și dioxid de titan (E171)
  - Capsulele de 20 mg conțin și oxid negru de fier (E172)
  - Capsulele de 80 mg conțin și oxid roșu de fier (E172)
- **Cerneală de inscripționare:** glazură de shellac, oxid negru de fier (E172) și propilenglicol

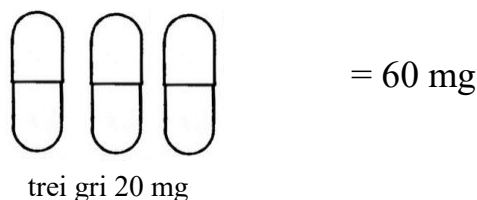
### Cum arată COMETRIQ și conținutul ambalajului

Capsulele COMETRIQ de 20 mg sunt de culoare gri și sunt inscripționate cu „XL184 20mg” pe o parte.

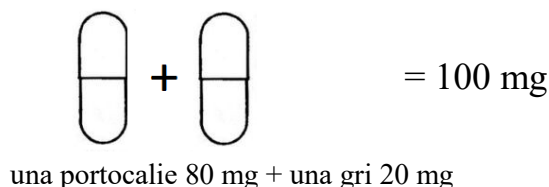
Capsulele COMETRIQ de 80 mg sunt de culoare portocalie și sunt inscripționate cu „XL184 80mg” pe o parte.

Capsulele COMETRIQ sunt ambalate în carduri cu blistere organizate în funcție de doza prescrisă. Fiecare card cu blistere conține medicație suficientă pentru 7 zile. Fiecare rând al cardului cu blistere conține doza zilnică.

Fiecare card cu blistere cu doza zilnică de 60 mg conține douăzeci și una de capsule de 20 mg, sub forma a 7 doze zilnice în total. Fiecare doză zilnică este amplasată pe un rând și conține trei capsule de 20 mg:

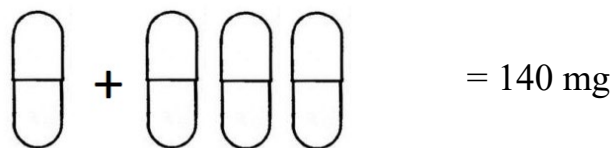


Fiecare card cu blistere cu doza zilnică de 100 mg conține șapte capsule de 80 mg și șapte capsule de 20 mg, sub forma a 7 doze zilnice în total. Fiecare doză zilnică este amplasată pe un rând și conține o capsulă de 80 mg și o capsulă de 20 mg:



Fiecare card cu blistere cu doza zilnică de 140 mg conține șapte capsule de 80 mg și douăzeci și una de capsule de 20 mg, sub forma a 7 doze în total. Fiecare doză zilnică este amplasată pe un rând și conține o capsulă de 80 mg și trei capsule de 20 mg:





una portocalie 80 mg + trei gri 20 mg

Capsulele COMETRIQ sunt disponibile și în ambalaje pentru 28 zile:

84 capsule (4 carduri cu blistere a 21 x 20 mg) (doza de 60 mg/zi)

56 capsule (4 carduri cu blistere a: 7 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 100 mg/zi)

112 capsule (4 carduri cu blistere a: 21 x 20 mg și 7 x 80 mg) (doza de 140 mg/zi)

Fiecare ambalaj pentru 28 zile conține suficiente medicamente pentru 28 zile.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franța

### Fabricantul

Catalent UK Packaging Limited  
Lancaster Way  
Wingates Industrial Park  
Westhoughton  
Bolton  
Lancashire  
BL5 3XX  
Marea Britanie

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

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

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

#### **Italia**

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

#### **България, România**

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

#### **Latvija**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Lietuva**

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

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

#### **Magyarország**

**Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB**

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

**Deutschland, Österreich**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen ΕΠΕ

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

**España**

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

**France, Hrvatska, Slovenija**

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

**Ireland**

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

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Slovenská republika**

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

**United Kingdom**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

### **Alte surse de informații**

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