

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETRYX 20 mg compresse rivestite con film
CABOMETRYX 40 mg compresse rivestite con film
CABOMETRYX 60 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CABOMETRYX 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene cabozantinib (S)-malato equivalente a 20 mg di cabozantinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 15,54 mg di lattosio.

CABOMETRYX 40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene cabozantinib (S)-malato equivalente a 40 mg di cabozantinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 31,07 mg di lattosio.

CABOMETRYX 60 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene cabozantinib (S)-malato equivalente a 60 mg di cabozantinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 46,61 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

CABOMETRYX 20 mg compresse rivestite con film

Le compresse sono gialle, rotonde, senza linee di incisione, con la dicitura "XL" impressa su un lato e il numero "20" impresso sull'altro lato.

CABOMETRYX 40 mg compresse rivestite con film

Le compresse sono gialle di forma triangolare, senza linee di incisione, con la dicitura "XL" impressa su un lato e il numero "40" impresso sull'altro lato.

CABOMETRYX 60 mg compresse rivestite con film

Le compresse sono gialle di forma ovale, senza linee di incisione, con la dicitura "XL" impressa su un lato e il numero "60" impresso sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma a cellule renali (RCC)

CABOMETYX è indicato in monoterapia per il carcinoma a cellule renali avanzato (Renal Cell Carcinoma, RCC)

- come trattamento di prima linea in pazienti adulti con rischio intermedio o sfavorevole (vedere paragrafo 5.1)
- in pazienti adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (vedere paragrafo 5.1)

CABOMETYX, in associazione a nivolumab, è indicato per il trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato in pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma epatocellulare (HCC)

CABOMETYX è indicato come monoterapia per il trattamento del carcinoma epatocellulare (HCC) negli adulti che sono stati precedentemente trattati con sorafenib.

Carcinoma differenziato della tiroide (DTC)

CABOMETYX è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (DTC) localmente avanzato o metastatico, refrattario o non eleggibile allo iodio radioattivo (RAI) che sono progrediti durante o dopo una precedente terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

CABOMETYX compresse e cabozantinib capsule non sono bioequivalenti e non devono essere utilizzate in maniera intercambiabile (vedere paragrafo 5.2).

CABOMETYX come monoterapia

Per RCC, HCC e DTC, la dose raccomandata di CABOMETYX è di 60 mg, una volta al giorno.

Il trattamento deve continuare fino a quando il paziente non ha più beneficio clinico dalla terapia o fino all'insorgenza di tossicità inaccettabile.

CABOMETYX in associazione con nivolumab in RCC avanzato di prima linea

La dose raccomandata di CABOMETYX è di 40 mg una volta al giorno in associazione con nivolumab somministrato per via endovenosa a 240 mg ogni 2 settimane o 480 mg ogni 4 settimane. Il trattamento deve continuare fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Nivolumab deve essere continuato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi nei pazienti senza progressione della malattia (vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per la posologia di nivolumab).

Modifica del trattamento

La gestione delle sospette reazioni avverse al farmaco potrebbe richiedere l'interruzione temporanea del trattamento e/o la riduzione della dose (vedere Tabella 1). Quando è necessaria la riduzione della dose in monoterapia, si raccomanda di passare a 40 mg al giorno e poi a 20 mg al giorno.

Quando CABOMETYX viene somministrato in associazione con nivolumab, si raccomanda di ridurre la dose a 20 mg una volta al giorno e poi a 20 mg a giorni alterni (fare riferimento all'RCP di nivolumab per la modifica del trattamento raccomandata per nivolumab).

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione per la gestione di tossicità di grado 3 CTCAE o superiore oppure di tossicità intollerabili di grado 2. Si raccomanda la riduzione della dose per eventi che, qualora dovessero persistere, potrebbero diventare gravi o intollerabili.

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

Tabella 1: Raccomandazioni sulla modifica della dose di CABOMETYX in caso di reazioni avverse

Reazione avversa e severità	Modifica del trattamento
Reazioni avverse di grado 1 e 2 tollerabili e facili da gestire	Generalmente non è necessario un aggiustamento della dose. Aggiungere una terapia di supporto come indicato.
Reazioni avverse di grado 2 intollerabili e che non possono essere gestite mediante una riduzione della dose o una terapia di supporto	Interrompere il trattamento finché la gravità della reazione avversa non si è ridotta a un grado ≤ 1 . Aggiungere una terapia di supporto come indicato. Valutare la ripresa del trattamento ad una dose ridotta.
Reazioni avverse di grado 3 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	Interrompere il trattamento finché la gravità della reazione avversa non si è ridotta a un grado ≤ 1 . Aggiungere una terapia di supporto, come indicato. Riprendere il trattamento a una dose ridotta.
Reazioni avverse di grado 4 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	Interrompere il trattamento. Istituire una terapia medica appropriata. Se la gravità della reazione avversa si riduce a un grado ≤ 1 , riprendere il trattamento a una dose ridotta. Se la reazione avversa non si risolve, interrompere definitivamente il trattamento.
Aumento degli enzimi epatici per i pazienti con RCC trattati con CABOMETYX in associazione con nivolumab	
Incremento di ALT o AST > 3 ma ≤ 10 volte il limite superiore della norma senza concomitante aumento della bilirubina ≥ 2 il limite superiore della norma	Interrompere CABOMETYX e nivolumab fino a quando queste reazioni avverse si risolvono a Grado ≤ 1 La terapia con corticosteroidi può essere presa in considerazione se si sospetta una reazione immuno-mediata (fare riferimento al RCP di nivolumab). Dopo la risoluzione si può considerare di ricominciare con un singolo medicinale o in modo sequenziale con entrambi i medicinali. Se si riprende con nivolumab, fare riferimento al RCP di nivolumab.
ALT o AST > 10 volte il limite superiore della norma o > 3 volte il limite superiore della norma con bilirubina totale concomitante ≥ 2 volte ULN	Interrompere definitivamente CABOMETYX e nivolumab. La terapia con corticosteroidi può essere presa in considerazione se si sospetta una reazione immuno-mediata (fare riferimento al RCP di nivolumab).

Nota: i gradi di tossicità sono classificati in base ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del National Cancer Institute, versione 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Medicinali concomitanti

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

Deve essere presa in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo che presenti una capacità minima o nulla di indurre o inibire CYP3A4.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose specifico per l'utilizzo di cabozantinib nei pazienti anziani (età \geq 65 anni).

Etnia

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'etnia (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve non è richiesto un aggiustamento della dose. Poiché sono disponibili solo dati limitati per i pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) non è possibile fornire raccomandazioni sul dosaggio. In questi pazienti è raccomandato un attento monitoraggio della sicurezza generale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non vi è esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), pertanto non è raccomandato l'uso di cabozantinib in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione cardiaca

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cabozantinib nei bambini ed adolescenti di età $<$ 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati ai paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

CABOMETYX è per uso orale. Le compresse devono essere ingerite intere e non frantumate. I pazienti devono essere informati del fatto che non devono assumere cibo nelle 2 ore precedenti l'assunzione della dose e non devono assumere cibo per almeno 1 ora dopo l'assunzione della dose di CABOMETYX.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché la maggior parte delle reazioni avverse si verifica nella fase iniziale del trattamento, il medico deve valutare il paziente attentamente nel corso delle prime 8 settimane di trattamento per stabilire la necessità di modifiche della dose. Le reazioni avverse che normalmente hanno un esordio precoce includono ipocalcemia, ipokaliemia, trombocitopenia, ipertensione, sindrome da eritrodismetria palmo-plantare, proteinuria ed eventi gastrointestinali (GI) (dolore addominale, infiammazione della mucosa, stipsi, diarrea, vomito).

La gestione delle sospette reazioni avverse può richiedere l'interruzione temporanea o la riduzione della dose della terapia con cabozantinib (vedere paragrafo 4.2):

Nel carcinoma a cellule renali precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), le riduzioni del dosaggio e le interruzioni delle somministrazioni a causa di un evento avverso (EA) si sono verificate rispettivamente nel 59,8 % e nel 70 % dei pazienti trattati con cabozantinib nello studio clinico principale (METEOR). Nel 19,3 % dei pazienti sono state richieste due riduzioni della dose. Il tempo mediano alla prima riduzione della dose era di 55 giorni e di 38 giorni per la prima interruzione della somministrazione.

Nel carcinoma a cellule renali naïve al trattamento, le riduzioni e le interruzioni della dose si sono verificate rispettivamente nel 46% e 73% dei pazienti trattati con cabozantinib durante la sperimentazione clinica (CABOSUN).

Quando cabozantinib è somministrato in associazione con nivolumab nel carcinoma a cellule renali avanzato di prima linea, la riduzione della dose e l'interruzione della dose di cabozantinib a causa di un evento avverso si sono verificate nel 54,1% e nel 73,4% dei pazienti nello studio clinico (CA2099ER). Sono state necessarie due riduzioni della dose nel 9,4% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima riduzione della dose è stato di 106 giorni e alla prima interruzione della dose è stato di 68 giorni.

Nel carcinoma epatocellulare dopo una precedente terapia sistemica, la riduzione e l'interruzione della dose si sono verificate rispettivamente nel 62% e nell'84% dei pazienti trattati con cabozantinib durante la sperimentazione clinica (CELESTIAL). Sono state necessarie due riduzioni di dose nel 33% dei pazienti. Il tempo mediano per la prima riduzione di dose è stato di 38 giorni e per la prima interruzione di dose è stato di 28 giorni. Un monitoraggio più attento è consigliato nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

Nel carcinoma differenziato della tiroide, la riduzione e l'interruzione della dose si sono verificate rispettivamente nel 67% e nel 71% dei pazienti trattati con cabozantinib durante la sperimentazione clinica (COSMIC-311). Sono state necessarie due riduzioni di dose nel 33% dei pazienti. Il tempo mediano per la prima riduzione di dose è stato di 57 giorni e per la prima interruzione di dose è stato di 38,5 giorni.

Epatotossicità

Anomalie nei test di funzionalità epatica (aumenti di alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST] e bilirubina) sono stati frequentemente osservati in pazienti trattati con cabozantinib. Si raccomanda di eseguire test di funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) prima di iniziare il trattamento con cabozantinib e di monitorarli attentamente durante il trattamento. Per i pazienti con peggioramento dei test di funzionalità epatica, considerato correlato al trattamento con cabozantinib (cioè dove nessuna causa alternativa è evidente), si consiglia di seguire le raccomandazioni di modifica della dose in Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Quando cabozantinib è somministrato in associazione con nivolumab, aumenti dei valori di ALT e AST di grado 3 e 4 sono stati riportati con maggiore frequenza rispetto alla monoterapia con cabozantinib in pazienti con RCC avanzato (vedere paragrafo 4.8). Gli enzimi epatici devono essere monitorati prima dell'inizio e periodicamente durante il trattamento. È necessario seguire le linee guida per la gestione medica di entrambi i medicinali (vedere paragrafo 4.2 e fare riferimento all'RCP di nivolumab).

Sono stati segnalati casi rari di sindrome del dotto biliare evanescente. Tutti i casi si sono verificati in pazienti che hanno ricevuto inibitori del checkpoint immunitario, prima o in concomitanza al trattamento con cabozantinib.

Cabozantinib viene eliminato principalmente attraverso la via epatica. Un monitoraggio più attento della sicurezza generale è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) in trattamento con cabozantinib si è sviluppata encefalopatia epatica in una percentuale relativa più alta. Cabozantinib non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.2).

Encefalopatia epatica

Nello studio nel HCC (CELESTIAL), l'encefalopatia epatica è stata riportata più frequentemente nel braccio in terapia con cabozantinib rispetto a quello con placebo. Cabozantinib è stato associato a diarrea, vomito, appetito ridotto e anomalie elettrolitiche. Nei pazienti con HCC con compromissione epatica, questi effetti

non-epatici possono essere fattori scatenanti per lo sviluppo di encefalopatia epatica. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di encefalopatia epatica.

Perforazioni e fistole

Con cabozantinib sono state osservate gravi perforazioni e fistole GI, talvolta fatali. I pazienti che presentano malattia infiammatoria intestinale (ad es. malattia di Crohn, colite ulcerosa, peritonite, diverticolite o appendicite), infiltrazione neoplastica del tratto gastrointestinale o complicanze dovute a una precedente chirurgia gastrointestinale (in particolare, quando associate ad una guarigione ritardata o incompleta), devono essere valutati in maniera accurata prima di iniziare una terapia con cabozantinib e, successivamente, devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali sintomi di perforazioni o fistole, compresi gli ascessi e la sepsi. La comparsa di diarrea persistente o ricorrente durante il trattamento può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di fistole anali. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta definitivamente nei pazienti con perforazione o fistola gastrointestinale che non possono essere gestite in modo adeguato.

Disturbi gastrointestinali (GI)

Alcuni degli eventi GI più comunemente segnalati sono stati diarrea, nausea / vomito, appetito ridotto e stomatite/dolore orale (vedere paragrafo 4.8). Per prevenire la disidratazione, gli squilibri elettrolitici e la perdita di peso è necessario intraprendere tempestivamente una gestione medica, compresa la terapia di supporto con antiemetici, antidiarroici o antiacidi. In caso di reazioni avverse GI persistenti o ricorrenti deve essere presa in considerazione la sospensione o la riduzione della dose o l'interruzione permanente di cabozantinib (vedere Tabella 1).

Eventi tromboembolici

Con cabozantinib sono stati osservati eventi di tromboembolia venosa, compresa embolia polmonare, e tromboembolia arteriosa, in qualche caso fatale. Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che sono a rischio per questi eventi o che hanno anamnesi positiva per tali eventi.

Nello studio nel HCC (CELESTIAL), è stata osservata trombosi della vena porta con cabozantinib, incluso un evento fatale. I pazienti con anamnesi positiva per invasione portale hanno mostrato di essere a maggior rischio di sviluppo di trombosi della vena porta. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta definitivamente nei pazienti che sviluppano un infarto miocardico acuto o altre complicanze tromboemboliche clinicamente significative.

Emorragia

Con cabozantinib sono stati osservati eventi emorragici severi, in qualche caso fatali. I pazienti con precedenti di sanguinamento severo prima dell'inizio del trattamento devono essere valutati attentamente prima di iniziare la terapia con cabozantinib. Cabozantinib non deve essere somministrato ai pazienti che presentano o che sono a rischio di emorragia severa.

Nello studio nel HCC (CELESTIAL), eventi emorragici fatali sono stati riportati con una maggiore incidenza con cabozantinib rispetto al placebo. I fattori di rischio predisponenti per emorragia severa nella popolazione con HCC avanzato possono includere l'invasione tumorale dei principali vasi sanguigni e la presenza di cirrosi epatica già presente con conseguente varici esofagee, ipertensione portale e trombocitopenia. Lo studio CELESTIAL ha escluso i pazienti con concomitante trattamento anticoagulante o antiaggregante. Sono stati inoltre esclusi da questo studio i soggetti con varici non trattate o trattate in modo incompleto, con sanguinamento o ad alto rischio di sanguinamento.

Lo studio di cabozantinib in associazione con nivolumab nel RCC avanzato di prima linea (CA2099ER) ha escluso pazienti con anticoagulanti a dosi terapeutiche.

Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare cabozantinib, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

Trombocitopenia

Nello studio nel HCC (CELESTIAL) e nello studio nel DTC (COSMIC-311), sono stati riportati trombocitopenia e riduzione piastrinica. I livelli piastrinici devono essere monitorati durante il trattamento con cabozantinib e la dose modificata in base alla severità della trombocitopenia (vedere Tabella 1).

Complicanze correlate alla guarigione di ferite

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

Ipertensione

È stata osservata ipertensione, incluse crisi ipertensive, in corso di trattamento con cabozantinib. La pressione arteriosa deve essere ben controllata prima di iniziare la terapia con cabozantinib. Dopo l'inizio del trattamento con cabozantinib, la pressione arteriosa deve essere monitorata precocemente e regolarmente e trattata secondo necessità con un'appropriata terapia antipertensiva. In caso di ipertensione persistente nonostante l'uso di antipertensivi, il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto fino a quando la pressione arteriosa non risulti sotto controllo, dopodiché cabozantinib può essere ripreso ad una dose ridotta. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta definitivamente in caso di ipertensione severa e persistente nonostante la terapia antipertensiva e la riduzione della dose di cabozantinib. In caso di crisi ipertensiva, la somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta definitivamente.

Osteonecrosi

Con cabozantinib sono stati osservati eventi di osteonecrosi della mandibola/mascella (Osteonecrosis of the jaw, ONJ). Un esame del cavo orale deve essere eseguito prima dell'inizio del trattamento con cabozantinib e periodicamente durante la terapia con cabozantinib. I pazienti devono essere informati sulle pratiche di igiene orale. Se possibile, il trattamento con cabozantinib deve essere sospeso almeno 28 giorni prima di un intervento odontoiatrico programmato o di procedure dentali invasive. Si deve usare cautela nei pazienti che ricevono farmaci, associati a rischio di ONJ, come i bifosfonati. Cabozantinib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che manifestano ONJ.

Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare

Con cabozantinib è stata osservata sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare (Palmar-Plantar Erythrodysesthesia syndrome, PPES). In casi di PPES severa, occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con cabozantinib. Il trattamento con cabozantinib deve essere ripreso a una dose più bassa quando la PPES si è ridotta al grado 1.

Proteinuria

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

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Con cabozantinib è stata osservata sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES). Questa sindrome deve essere considerata in qualsiasi paziente che presenti sintomi multipli, compresi crisi convulsive, cefalea, disturbi visivi, stato confusionale o alterazioni della funzione mentale. Il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto definitivamente in pazienti con PRES.

Prolungamento dell'intervallo QT

Cabozantinib deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT, pazienti che assumono antiaritmici o pazienti con malattie cardiache preesistenti, bradicardia o disturbi degli

elettroliti. Quando si utilizza cabozantinib, deve essere preso in considerazione il monitoraggio periodico in corso di trattamento con elettrocardiogramma (ECG) e degli elettroliti sierici (calcio, potassio e magnesio).

Disfunzione tiroidea

La misurazione di laboratorio al basale della funzione tiroidea è raccomandata in tutti i pazienti. I pazienti con ipotiroidismo o ipertiroidismo preesistente devono essere trattati secondo la pratica medica standard prima dell'inizio del trattamento con cabozantinib. Tutti i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per segni e sintomi di disfunzione tiroidea durante il trattamento con cabozantinib. La funzione tiroidea deve essere monitorata periodicamente durante il trattamento con cabozantinib. I pazienti che sviluppano disfunzione tiroidea devono essere trattati secondo la pratica medica standard.

Anomalie dei test biochimici di laboratorio

Cabozantinib è stato associato ad un'umentata incidenza di alterazioni elettrolitiche (inclusi ipo e iperkaliemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia, iponatriemia). Con l'utilizzo di cabozantinib è stata osservata ipocalcemia con una frequenza più elevata e/o una maggiore severità (inclusi i Gradi 3 e 4) nei pazienti con cancro della tiroide rispetto ai pazienti con altri tipi di cancro. Si raccomanda di monitorare i parametri biochimici durante il trattamento con cabozantinib e di intraprendere una terapia sostitutiva appropriata secondo la pratica clinica standard, se necessario. I casi di encefalopatia epatica nei pazienti con HCC possono essere attribuiti allo sviluppo di disturbi elettrolitici. In caso di significative anomalie persistenti o ricorrenti deve essere presa in considerazione la sospensione o la riduzione della dose o l'interruzione permanente di cabozantinib (vedere Tabella 1)

Induttori e inibitori di CYP3A4

Cabozantinib è un substrato di CYP3A4. La somministrazione concomitante di cabozantinib e ketoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha causato un aumento dell'esposizione plasmatica a cabozantinib. Si richiede cautela durante la somministrazione di cabozantinib con agenti che sono potenti inibitori di CYP3A4.

La somministrazione concomitante di cabozantinib e rifampicina, un potente induttore di CYP3A4, ha provocato una diminuzione dell'esposizione plasmatica a cabozantinib. Ne consegue che la somministrazione cronica di agenti che sono potenti induttori di CYP3A4 con cabozantinib deve essere evitata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Substrati della glicoproteina P

Cabozantinib è un inibitore ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ma non un substrato, delle attività di trasporto della glicoproteina P (P-gp) in un saggio bidirezionale con cellule MDCK-MDR1. Pertanto, cabozantinib potrebbe determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di substrati della P-gp somministrati contemporaneamente. I pazienti devono essere informati sui rischi dell'assunzione di substrati della P-gp (ad es. fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digossina, colchicina, maraviroc, posaconazolo, ranolazina, saxagliptin, sitagliptin, talinololo, tolvaptan) in corso di trattamento con cabozantinib (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori di MRP2

La somministrazione di inibitori di MRP2 può portare ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib. Pertanto, l'uso concomitante di inibitori di MRP2 (ad es. ciclosporina, efavirenz, emtricitabina) deve essere valutato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Lattosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su cabozantinib

Inibitori e induttori di CYP3A4

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

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

Agenti che modificano il pH gastrico

La co-somministrazione dell'inibitore di pompa protonica esomeprazolo (40 mg al giorno per 6 giorni) con una dose singola di 100 mg di cabozantinib a volontari sani non ha determinato effetti clinicamente significativi sull'esposizione plasmatica a cabozantinib (AUC). Non è indicato alcun aggiustamento della dose quando agenti gastrici che modificano il pH (come inibitori di pompa protonica, antagonisti dei recettori H2 ed antiacidi) vengono co-somministrati con cabozantinib.

Inibitori di MRP2

Dati ottenuti in vitro dimostrano che cabozantinib è un substrato di MRP2. Pertanto, la somministrazione di inibitori di MRP2 può determinare aumenti delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib.

Agenti sequestranti della bile

Gli agenti sequestranti della bile come colestiramina e colestagel possono interagire con cabozantinib e inficiarne l'assorbimento (o il riassorbimento), causando una potenziale diminuzione dell'esposizione (vedere paragrafo 5.2). La rilevanza clinica di queste possibili interazioni non è nota.

Effetto di cabozantinib su altri medicinali

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

L'effetto di cabozantinib sulla farmacocinetica di warfarin non è stato studiato. Un'interazione con Warfarin è possibile. In caso di tale combinazione, il valore INR deve essere monitorato.

Substrati della glicoproteina P

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in pazienti di sesso maschile e femminile

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare la gravidanza durante il trattamento con cabozantinib. Anche le partner di pazienti maschi che stanno assumendo cabozantinib devono evitare la gravidanza. Devono essere utilizzati metodi efficaci di contraccezione da parte dei pazienti di sesso maschile e femminile e dei loro partner nel corso della terapia e per almeno 4 mesi dopo il completamento della terapia. Poiché i contraccettivi

orali potrebbero non essere considerati "metodi di contraccezione efficaci", essi devono essere utilizzati assieme a un altro metodo, come un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Cabozantinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Reazioni avverse quali stanchezza e debolezza sono state associate a cabozantinib. Si raccomanda quindi cautela quando si guida o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Cabozantinib in monoterapia

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi al farmaco più comuni nella popolazione con RCC (incidenza $\geq 1\%$) sono infezione polmonare, dolore addominale, diarrea, nausea, ipertensione, embolia, iponatremia, embolia polmonare, vomito, disidratazione, stanchezza, astenia, appetito ridotto, trombosi venosa profonda, capogiro, ipomagnesemia e sindrome da eritrodismetesi palmo-plantare (PPES).

Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado (manifestatesi in almeno il 25% dei pazienti) in popolazione con RCC includono diarrea, stanchezza, nausea, appetito ridotto, PPES, ipertensione, peso diminuito, vomito, disgeusia, stipsieAST aumentata. L'ipertensione è stata osservata più frequentemente nella popolazione di pazienti con RCC naïve al trattamento (67%) rispetto ai pazienti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (37%).

Le reazioni avverse gravi al farmaco più comuni nella popolazione con HCC (incidenza $\geq 1\%$) sono encefalopatia epatica, astenia, stanchezza, PPES, diarrea, iponatremia, vomito, dolore addominale e trombocitopenia.

Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado (manifestatesi in almeno il 25% dei pazienti) nella popolazione con HCC comprendono diarrea, appetito ridotto, PPES, stanchezza, nausea, ipertensione e vomito.

Le più comuni reazioni avverse gravi al farmaco nella popolazione con DTC (incidenza $\geq 1\%$) sono diarrea, versamento pleurico, infezione polmonare, embolia polmonare, ipertensione, anemia, trombosi venosa

profonda, ipocalcemia, osteonecrosi della mandibola, dolore, eritrodismestesia palmo-plantare, vomito e compromissione renale.

Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado (manifestatesi in almeno il 25% dei pazienti) nella popolazione con DTC comprendono diarrea, PPES, ipertensione estanchezza, appetito ridotto, nausea, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata e ipocalcemia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nel set di dati raggruppato per i pazienti trattati con cabozantinib in monoterapia in RCC, HCC e DTC (n=1 128) o riportate dopo l'utilizzo post-marketing di cabozantinib sono elencate nella Tabella 2. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alle categorie di frequenza. Le frequenze sono basate su tutti i gradi e sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comuni ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate durante le sperimentazioni cliniche o dopo l'utilizzo post-marketing in pazienti trattati con cabozantinib in monoterapia

Infezioni e infestazioni	
Comune	ascesso, infezione polmonare
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	anemia, trombocitopenia
Comune	neutropenia, linfopenia
Patologie endocrine	
Molto Comune	ipotiroidismo*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	appetito ridotto, ipomagnesiemia, ipokaliemia, ipoalbuminemia
Comune	disidratazione, ipofosfatemia, iponatriemia, ipocalcemia, iperkaliemia, iperbilirubinemia, iperglicemia, ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	disgeusia, cefalea, capogiro
Comune	neuropatia periferica ^a
Non comune	convulsione, accidente cerebrovascolare, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	tinnito
Patologie cardiache	
Non comune	infarto miocardico acuto
Patologie vascolari	
Molto comune	ipertensione, emorragia ^{b*}
Comune	trombosi venosa ^c
Non comune	crisi ipertensiva, trombosi arteriosa, embolia arteriosa
Non nota	aneurismi e dissezioni arteriose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	disfonia, dispnea, tosse
Comune	embolia polmonare
Non comune	pneumotorace
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	diarrea*, nausea, vomito, stomatite, stipsi, dolore addominale, dispepsia
Comune	perforazione gastrointestinale*, pancreatite, fistola*, malattia da reflusso gastroesofageo, emorroidi, dolore orale, bocca secca, disfagia
Non comune	glossodinia
Patologie epatobiliari	
Comune	encefalopatia epatica*
Non comune	epatite colestatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, eruzione cutanea
Comune	prurito, alopecia, cute secca, dermatite acneiforme, cambiamento del colore dei capelli, ipercheratosi, eritema
Non nota	vasculite cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	dolore a un arto
Comune	spasmi muscolari, artralgia
Non comune	osteonecrosi della mandibola/mascella
Patologie renali e urinarie	

Comune	proteïnuria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	stanchezza, infiammazione della mucosa, astenia, edema periferico
Esami diagnostici^d	
Molto comune	peso diminuito, alanina aminotransferasi (ALT) sierica aumentata, aspartato aminotransferasi (AST) aumentata
Comune	fosfatasi alcalina (ALP) ematica aumentata, gamma glutamil transferasi (GGT) aumentata, creatinina ematica aumentata, amilasi aumentata, lipasi aumentata, colesterolo ematico aumentato, trigliceridi ematici aumentati
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Non comune	complicazioni di ferita ^e

* Vedere al paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate per un'ulteriore caratterizzazione

^a Inclusa la polineuropatia; la neuropatia periferica è principalmente sensoriale

^b Incluso l'epistassi come reazione avversa più comunemente segnalata

^c Tutte le trombosi venose inclusa la trombosi venosa profonda

^d Sulla base delle reazioni avverse riportate

^e Guarigione compromessa, complicazioni al sito di incisione e deiscenza di ferita.

Cabozantinib in associazione con nivolumab nel RCC avanzato di prima linea

Riassunto del profilo di sicurezza

Quando cabozantinib è somministrato in associazione con nivolumab, fare riferimento all'RCP di nivolumab prima dell'inizio del trattamento. Per ulteriori informazioni sul profilo di sicurezza della monoterapia con nivolumab, fare riferimento all'RCP di nivolumab.

In un set di dati di cabozantinib 40 mg una volta al giorno in associazione con nivolumab 240 mg ogni due settimane nel RCC (n = 320), con un follow-up minimo di 16 mesi, le reazioni avverse gravi al farmaco più comuni (incidenza $\geq 1\%$) sono diarrea, polmonite, embolia polmonare, infezione polmonare, iponatremia, ipertensione, insufficienza surrenalica, vomito, disidratazione.

Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 25\%$) sono state diarrea, stanchezza, sindrome da eritrodismestesia palmo-plantare, stomatite, dolore muscoloscheletrico, ipertensione, eruzione cutanea, ipotiroidismo, appetito ridotto, nausea, dolore addominale. La maggior parte delle reazioni avverse è stata da lieve a moderata (Grado 1 o 2).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse identificate nello studio clinico di cabozantinib in associazione con nivolumab sono elencate nella Tabella 3, secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e le categorie di frequenza. Le frequenze sono basate su tutti i gradi e definite come: molto comune ($\geq 1 / 10$), comune ($\geq 1 / 100$, $< 1/10$); non comune (da $\geq 1 / 1000$ a $< 1/100$); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: reazioni avverse con cabozantinib in associazione con nivolumab

Infezioni e infestazioni	
Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori
Comune	infezione polmonare
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	eosinofilia
Patologie del sistema immunitario	
Comune	ipersensibilità (inclusa reazione anafilattica)
Non comune	reazione di ipersensibilità correlata all'infusione
Patologie endocrine	
Molto comune	ipotiroidismo, ipertiroidismo
Comune	insufficienza surrenalica

Non comune	ipofisite, tiroidite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	appetito ridotto
Comune	disidratazione
Disturbi del sistema nervoso	
Molto comune	disgeusia, capogiro, cefalea
Comune	neuropatia periferica
Non comune	encefalite autoimmune, sindrome di Guillain-Barré, sindrome miastenica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	tinnito
Patologie dell'occhio	
Comune	occhio secco, visione offuscata
Non comune	uveite
Patologie cardiache	
Comune	fibrillazione atriale, tachicardia
Non comune	miocardite
Patologie vascolari	
Molto comune	ipertensione
Comune	trombosi ^a
Non comune	embolia arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	disfonia, dispnea, tosse
Comune	polmonite, embolia polmonare, epistassi, versamento della pleura
Non comune	pneumotorace
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	diarrea, vomito, nausea, stipsi, stomatite, dolore addominale, dispepsia
Comune	colite, gastrite, dolore orale, bocca secca, emorroidi
Non comune	pancreatite, perforazione dell'intestino tenue ^b , glossodinia
Patologie epatobiliari	
Comune	epatite
Non nota	sindrome del dotto biliare evanescente ^c
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare, eruzione cutanea ^d , prurito
Comune	alopecia, cute secca, eritema, cambiamento di colore dei capelli
Non comune	psoriasi, orticaria
Non nota	vasculite cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	dolore muscoloscheletrico ^e , artralgia, spasmi muscolari
Comune	artrite
Non comune	miopatia, osteonecrosi della mascella, fistola
Patologie renali e urinarie	
Molto Comune	proteinuria
Comune	insufficienza renale, lesione renale acuta
Non Comune	nefrite
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	stanchezza, piressia, edema
Comune	dolore, dolore toracico
Esami diagnostici^f	

Molto comune	ALT aumentata, AST aumentata, ipofosfatemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia, iponatremia, iperglicemia, linfopenia, fosfatasi alcalina aumentata, lipasi aumentata, amilasi aumentata, trombocitopenia, creatinina aumentata, anemia, leucopenia, iperkalemia, neutropenia, ipercalcemia, ipoglicemia, ipokalemia, bilirubina totale aumentata, ipermagnesiemia, ipernatremia, peso diminuito
Comune	colesterolo ematico aumentato, ipertrigliceridemia

Le frequenze delle reazioni avverse presentate nella Tabella 3 possono non essere completamente attribuibili a cabozantinib da solo, ma possono essere influenzate da patologie preesistenti o da nivolumab usato in associazione.

^aTrombosi è un termine composito che include trombosi della vena porta, trombosi della vena polmonare, trombosi polmonare, trombosi aortica, trombosi arteriosa, trombosi venosa profonda, trombosi venosa pelvica, trombosi della vena cava, trombosi venosa, trombosi venosa dell'arto

^bSono stati segnalati casi fatali

^c Con esposizione precedente o concomitante agli inibitori del checkpoint immunitario

^d Eruzione cutanea è un termine composito che include dermatite, dermatite acneiforme, dermatite bollosa, eruzione cutanea^c esfoliativa, eruzione cutanea^c eritematosa, eruzione cutanea^c follicolare, eruzione cutanea^c maculare, eruzione cutanea^c maculo-papulare, eruzione cutanea^c papulare, eruzione cutanea^c pruriginosa ed eruzione da farmaci

^e Il dolore muscoloscheletrico è un termine composito che include dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico muscoloscheletrico, fastidio muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, dolore a un arto, dolore spinale

^f Le frequenze dei termini di laboratorio riflettono la proporzione di pazienti che hanno manifestato un peggioramento rispetto al basale nelle misurazioni di laboratorio ad eccezione di peso diminuito, colesterolo ematico aumentato e ipertrigliceridemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati relativi alle seguenti reazioni sono basati su pazienti a cui è stato somministrato CABOMETYX 60 mg una volta al giorno per via orale come monoterapia negli studi principali sul RCC precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), sull'RCC naïve al trattamento, sull'HCC precedentemente trattato con terapia sistemica e sul DTC in pazienti refrattari o non eleggibili allo iodio radioattivo (RAI) che sono progrediti durante o dopo una precedente terapia sistemica o in pazienti che hanno ricevuto CABOMETYX 40 mg una volta al giorno per via orale in associazione con nivolumab in prima linea nel RCC avanzato (vedere paragrafo 5.1).

Perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

Nello studio sul RCC precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (METEOR), sono state segnalate perforazioni gastrointestinali nello 0,9% (3/331) dei pazienti affetti da RCC trattati con cabozantinib. Tali eventi erano di grado 2 o 3. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 10,0 settimane.

Nello studio nel RCC naïve al trattamento (CABOSUN), le perforazioni GI sono state riportate nel 2,6% (2/78) dei pazienti trattati con cabozantinib. Gli eventi erano di grado 4 e 5.

Nello studio nel HCC (CELESTIAL), le perforazioni GI sono state riportate nello 0,9% dei pazienti trattati con cabozantinib (4/467). Tutti gli eventi erano di Grado 3 o 4. Il tempo mediano di insorgenza era di 5,9 settimane.

Nello studio nel DTC (COSMIC-311), è stata riportata una perforazione GI di Grado 4 in un paziente (0,6%) tra quelli trattati con cabozantinib che si è verificata dopo 14 settimane di trattamento.

In associazione con nivolumab nell'RCC avanzato nel trattamento di prima linea (CA2099ER), l'incidenza di perforazioni GI è stata dell'1,3% (4/320) dei pazienti trattati. Un evento è stato di grado 3, due eventi di grado 4 e un evento di grado 5 (fatale).

Nel programma clinico su cabozantinib si sono verificate perforazioni con esito fatale.

Encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.4)

Nello studio nel HCC (CELESTIAL), l'encefalopatia epatica (encefalopatia epatica, encefalopatia, encefalopatia iperammoniemica) è stata riportata nel 5,6% dei pazienti trattati con cabozantinib (26/467); eventi sono stati di grado 3-4 nel 2,8% e un evento (0,2%) di grado 5. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 5,9 settimane.

Non sono stati riportati casi di encefalopatia epatica negli studi nel RCC (METEOR, CABOSUN e CA2099ER) e nello studio nel DTC (COSMIC-311).

Diarrea (vedere paragrafo 4.4)

Nello studio sul RCC precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (METEOR), la diarrea è stata riportata nel 74% dei pazienti con RCC trattati con cabozantinib (245/331); gli eventi sono stati di grado 3-4 nell'11%. Il tempo mediano di insorgenza era di 4,9 settimane.

Nello studio nel RCC naïve al trattamento (CABOSUN), la diarrea è stata segnalata nel 73% dei pazienti trattati con cabozantinib (57/78); gli eventi sono stati di grado 3-4 nel 10%.

Nello studio nel HCC (CELESTIAL), la diarrea è stata riportata nel 54% dei pazienti trattati con cabozantinib (251/467); gli eventi sono stati di grado 3-4 nel 9,9%. Il tempo mediano di insorgenza di tutti gli eventi è stato di 4,1 settimane. La diarrea ha portato a modifiche della dose, sospensioni e interruzioni permanenti rispettivamente in 84/467 (18%), 69/467 (15%) e 5/467 (1%) dei soggetti.

Nello studio nel DTC (COSMIC-311), la diarrea è stata riportata nel 62% dei pazienti trattati con cabozantinib (105/170); gli eventi sono stati di grado 3-4 nel 7,6%. La diarrea ha portato a riduzioni e interruzioni della dose rispettivamente in 24/170 (14%) e 36/170 (21%) dei soggetti.

In associazione con nivolumab nel trattamento di prima linea dell'RCC avanzato (CA2099ER), l'incidenza di diarrea è stata riportata nel 64,7% (207/320) dei pazienti trattati; eventi di grado 3-4 nell'8,4% (27/320). Il tempo mediano all'insorgenza di tutti gli eventi è stato di 12,9 settimane. Il ritardo o la riduzione della dose si è verificato nel 26,3% (84/320) e l'interruzione definitiva del trattamento nel 2,2% (7/320) dei pazienti con diarrea, rispettivamente.

Fistole (vedere paragrafo 4.4)

Nello studio sul RCC precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (METEOR), sono state segnalate fistole nell'1,2% (4/331) dei pazienti trattati con cabozantinib, tra cui fistole anali nello 0,6% (2/331) dei pazienti trattati con cabozantinib. Un evento era di grado 3, i restanti erano di grado 2. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 30,3 settimane.

Nello studio nel RCC naïve al trattamento (CABOSUN), non sono stati segnalati casi di fistole.

Nello studio nel HCC (CELESTIAL), le fistole sono state riportate nel 1,5% (7/467) dei pazienti con HCC. Il tempo mediano di insorgenza era di 14 settimane.

Nello studio nel DTC (COSMIC-311), le fistole (due fistole anali e una faringea) sono state riportate nel 1,8% (3/170) dei pazienti trattati con cabozantinib.

In associazione con nivolumab nel trattamento di prima linea dell'RCC avanzato (CA2099ER), l'incidenza di fistole è stata riportata nello 0,9% (3/320) dei pazienti trattati e la gravità era di Grado 1.

Fistole a esito fatale si sono verificate nel programma clinico su cabozantinib

Emorragia (vedere paragrafo 4.4)

Nello studio sul RCC precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (METEOR), l'incidenza di eventi emorragici severi (grado ≥ 3) nei pazienti affetti da RCC trattati con cabozantinib è stata del 2,1% (7/331). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 20,9 settimane.

Nello studio nel RCC naïve al trattamento (CABOSUN), l'incidenza di eventi emorragici severi (Grado ≥ 3) è stata del 5,1% (4/78) in pazienti affetti da RCC trattati con cabozantinib.

Nello studio nel HCC (CELESTIAL), l'incidenza di eventi emorragici severi (Grado ≥ 3) è stata del 7,3% nei pazienti trattati con cabozantinib (34/467). Il tempo mediano di insorgenza era di 9,1 settimane.

In associazione con nivolumab nel trattamento di prima linea dell'RCC avanzato (CA2099ER), l'incidenza di emorragia di grado ≥ 3 è stata riportata nell'1,9% (6/320) dei pazienti trattati.

Nello studio nel DTC (COSMIC-311), l'incidenza di eventi emorragici severi (Grado ≥ 3) è stata del 2,4% nei pazienti trattati con cabozantinib (4/170). Il tempo mediano di insorgenza è stato di 80,5 giorni.

Nel programma clinico su cabozantinib si sono verificate emorragie con esito fatale.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) (vedere paragrafo 4.4)

Negli studi METEOR, CABOSUN, CA2099ER e CELESTIAL non sono stati segnalati casi di PRES, ma sono stati riportati in un paziente nello studio nel DTC (COSMIC-311) e raramente in altri studi clinici con cabozantinib (in 2/4 872 soggetti; 0,04%).

Enzimi epatici elevati quando cabozantinib è in associazione a nivolumab nel RCC

In uno studio clinico su pazienti con RCC non precedentemente trattati che hanno ricevuto cabozantinib in associazione con nivolumab, è stata osservata una maggiore incidenza di ALT di grado 3 e 4 aumentata

(10,1%) e di AST aumentato (8,2%) rispetto a cabozantinib in monoterapia in pazienti con RCC avanzato (ALT è aumentata del 3,6% e AST è aumentato del 3,3% nello studio METEOR). Il tempo mediano all'insorgenza di un aumento di ALT o AST di grado ≥ 2 è stato di 10,1 settimane (range: da 2 a 106,6 settimane; n = 85). Nei pazienti con aumento di ALT o AST di grado ≥ 2 , gli aumenti si sono risolti a gradi 0-1 nel 91% con un tempo mediano alla risoluzione di 2,29 settimane (range: da 0,4 a 108,1 settimane).

Tra i 45 pazienti con aumento di ALT o AST di Grado ≥ 2 che sono stati trattati nuovamente con cabozantinib (n = 10) o nivolumab (n = 10) somministrati come agente singolo o con entrambi (n = 25), la ricomparsa dell'aumento di ALT o AST di grado ≥ 2 è stata osservata in 4 pazienti che ricevevano cabozantinib, in 3 pazienti che ricevevano nivolumab e in 8 pazienti che ricevevano sia cabozantinib che nivolumab.

Ipotiroidismo

Nello studio su pazienti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il VEGF (METEOR), l'incidenza di ipotiroidismo era del 21% (68/331).

Nello studio RCC naïve al trattamento (CABOSUN), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 23% (18/78) nei pazienti con RCC trattati con cabozantinib.

Nello studio HCC (CELESTIAL), l'incidenza di ipotiroidismo è stata dell'8,1% (38/467) nei pazienti trattati con cabozantinib e l'incidenza di eventi di grado 3 è stata dello 0,4% (2/467).

Nello studio DTC (COSMIC-311), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 2,4% (4/170), tutti di grado 1-2, nessuno dei quali ha richiesto la modifica del trattamento.

In associazione con nivolumab nel trattamento di prima linea dell'RCC avanzato (CA2099ER), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 35,6% (114/320) dei pazienti trattati.

Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 5.1)

Nello studio ADVL1211, uno studio limitato di incremento della dose di cabozantinib in pazienti pediatrici e adolescenti con tumori solidi ricorrenti o refrattari, inclusi i tumori del SNC, sono stati osservati i seguenti eventi con una frequenza maggiore in tutti i soggetti di tutti i gruppi di dosi inclusi nella popolazione di sicurezza (N=39), rispetto agli adulti: aspartato aminotransferasi (AST) aumentata (molto comune, 76,9%), alanina aminotransferasi (ALT) aumentata (molto comune, 71,8%), conta linfocitaria diminuita (molto comune, 48,7%), conta dei neutrofili diminuita (molto comune, 35,9%) e lipasi aumentata (molto comune, 33,3%). L'aumento delle percentuali per questi Termini Preferenziali (PT) riguarda qualsiasi grado e il grado 3/4 di queste ADR. Gli eventi avversi riportati sono qualitativamente in linea con il profilo di sicurezza riconosciuto per cabozantinib nella popolazione adulta. Tuttavia, l'esiguo numero di soggetti preclude una valutazione conclusiva delle tendenze e delle frequenze e un ulteriore confronto con il profilo di sicurezza riconosciuto di cabozantinib.

Nello studio ADVL1622 di cabozantinib in bambini e giovani adulti con i seguenti gruppi di tumori solidi: sarcoma di Ewing, rhabdomyosarcoma, sarcoma dei tessuti molli non rhabdomyosarcoma (NRSTS), osteosarcoma, tumore di Wilms e altri tumori solidi rari (coorte non statistica), il profilo di sicurezza dei bambini e dei giovani adulti trattati con cabozantinib in tutti i gruppi era paragonabile a quello osservato negli adulti trattati con cabozantinib.

Nei bambini con placche di accrescimento aperte è stato osservato un allargamento della fisi in caso di trattamento con cabozantinib.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EX07.

Meccanismo d'azione

Cabozantinib è una molecola di piccole dimensioni che inibisce diversi recettori tirosin chinasi (*receptor tyrosine kinases*, RTK) coinvolti nella crescita tumorale e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo patologico, nella farmacoresistenza e nella progressione metastatica del cancro. Cabozantinib è stato valutato per la sua attività inibitoria nei confronti di una serie di chinasi ed è stato individuato come un inibitore di MET (recettore proteico del fattore di crescita epatocitario) e dei recettori di VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare). Inoltre, cabozantinib inibisce altre tirosin chinasi, tra cui il recettore di GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, il recettore KIT (fattore delle cellule staminali), TRKB, Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3) e TIE-2.

Effetti farmacodinamici

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

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio clinico controllato in pazienti affetti da cancro midollare della tiroide è stato osservato un aumento dell'intervallo QT, corretto secondo Fridericia (QTcF), di 10 - 15 ms rispetto al basale il giorno 29 (ma non il giorno 1) dopo l'inizio del trattamento con cabozantinib (a una dose di 140 mg una volta al giorno). Tale effetto non è stato associato a una modifica della morfologia dell'onda cardiaca o ad alterazioni del ritmo cardiaco. Nessun soggetto trattato con cabozantinib in questo studio, così come nessun soggetto trattato con cabozantinib (a una dose di 60 mg) negli studi sul RCC o nel HCC, ha presentato un QTcF > 500 ms.

Efficacia e sicurezza cliniche

Carcinoma a cellule renali

Studio randomizzato in pazienti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (METEOR)

La sicurezza e l'efficacia di CABOMETYX per il trattamento del carcinoma a cellule renali precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase III (METEOR). Pazienti (N = 658) con RCC in fase avanzata con componente a cellule chiare, che erano stati precedentemente trattati con almeno 1 inibitore del recettore tirosin chinasi di VEGF (VEGFR TKI) sono stati randomizzati (1:1) a ricevere cabozantinib (N = 330) o everolimus (N = 328). I pazienti potevano essere stati precedentemente trattati con altre terapie, comprese citochine e anticorpi diretti contro VEGF, contro il recettore PD-1 (*programmed death 1*) o i suoi ligandi. Era consentita la partecipazione di pazienti con metastasi cerebrali trattate. La sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) è stata valutata da un comitato di revisione indipendente dei dati radiologici in cieco e l'analisi primaria è stata eseguita sui primi 375 pazienti randomizzati. Gli endpoint secondari di efficacia erano il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR) e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS). Le valutazioni del tumore sono state effettuate ogni 8 settimane per i primi 12 mesi, e successivamente ogni 12 settimane.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano simili nel braccio trattato con cabozantinib e in quello trattato con everolimus. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (75%), con un'età mediana di 62 anni. Il 71% dei pazienti era stato precedentemente trattato con un solo inibitore VEGFR TKI;

nel 41% dei pazienti il singolo inibitore VEGFR TKI ricevuto in precedenza era stato sunitinib. In base ai criteri del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) relativi alla categoria di rischio prognostico, nel 46% dei pazienti la prognosi era favorevole (0 fattori di rischio), nel 42% era intermedia (1 fattore di rischio) e nel 13% era sfavorevole (2 o 3 fattori di rischio). Nel 54% dei pazienti 3 o più organi, tra cui polmoni (63%), linfonodi (62%), fegato (29%) e ossa (22%), presentavano malattia metastatica. La durata mediana del trattamento è stata di 7,6 mesi (intervallo 0,3 - 20,5) per i pazienti che hanno ricevuto cabozantinib e di 4,4 mesi (intervallo 0,21 - 18,9) per i pazienti che hanno ricevuto everolimus.

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella PFS per cabozantinib rispetto a everolimus (Figura 1 e Tabella 4). Un'analisi ad interim programmata della OS, eseguita al momento dell'analisi della PFS, non ha raggiunto il limite di significatività statistica fissato per l'analisi ad interim (202 eventi, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). In una successiva analisi ad interim non programmata della OS, è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo per i pazienti randomizzati a cabozantinib rispetto a everolimus (320 eventi, valore mediano di 21,4 mesi rispetto a 16,5 mesi; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; Figura 2). Risultati comparabili di OS sono stati osservati con un'analisi di follow up (descrittiva) a 430 eventi.

Analisi esplorative della PFS e della OS nella popolazione *intent-to-treat* (ITT) hanno anche mostrato risultati coerenti a favore di cabozantinib rispetto a everolimus in diversi sottogruppi definiti in base a età (< 65 anni rispetto a ≥ 65), sesso, gruppo di rischio MSKCC (favorevole, intermedio, sfavorevole), stato ECOG (0 rispetto a 1), tempo dalla diagnosi alla randomizzazione (< 1 anno rispetto a ≥ 1 anno), stato tumorale di MET (elevato rispetto a basso rispetto a non noto), metastasi ossee (assenza rispetto a presenza), metastasi viscerali (assenza rispetto a presenza), metastasi viscerali e ossee (assenza rispetto a presenza), numero di inibitori VEGFR TKI precedenti (1 rispetto a ≥ 2), durata del primo trattamento con inibitore VEGFR TKI (≤ 6 mesi rispetto a > 6 mesi).

I risultati relativi al tasso di risposta obiettiva sono riepilogati nella Tabella 5.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base alla valutazione del comitato di revisione indipendente dei dati radiologici, in soggetti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (primi 375 soggetti randomizzati) (METEOR)

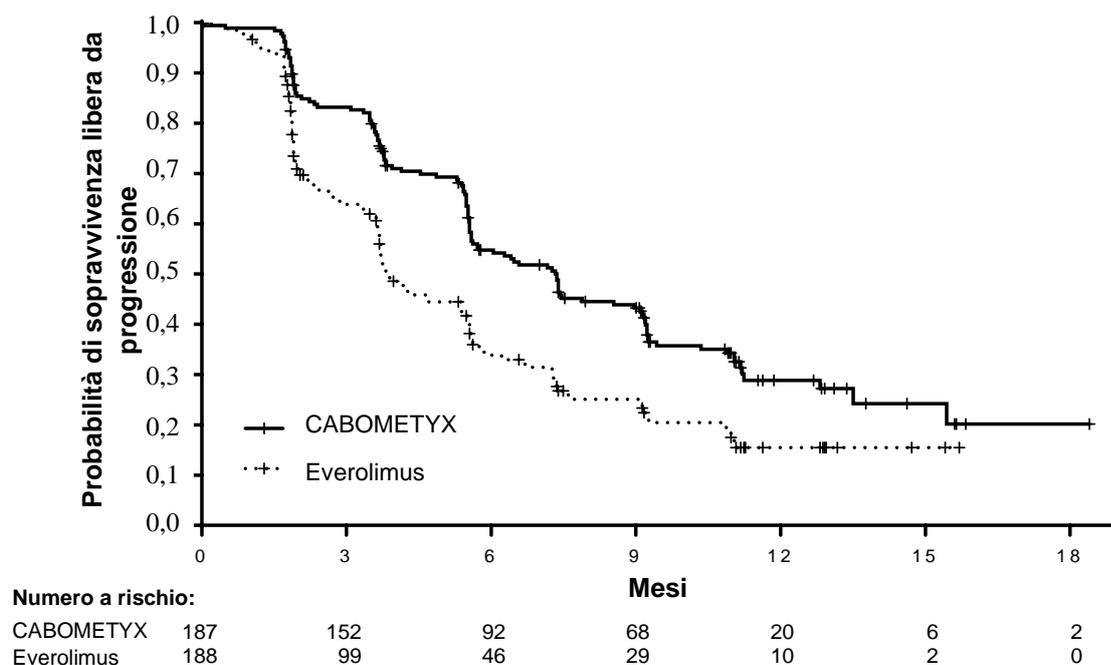


Tabella 4: Riepilogo dei risultati relativi alla PFS in base alla valutazione del comitato di revisione indipendente dei dati radiologici, in soggetti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (METEOR)

Endpoint	popolazione inclusa nell'analisi primaria PFS		popolazione intent-to-treat	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS mediana (Intervallo di Confidenza 95%), mesi	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
Hazard Ratio (Intervallo di Confidenza 95%), valore p ¹	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001	

¹ test dei ranghi logaritmici stratificato

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale in soggetti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (METEOR)

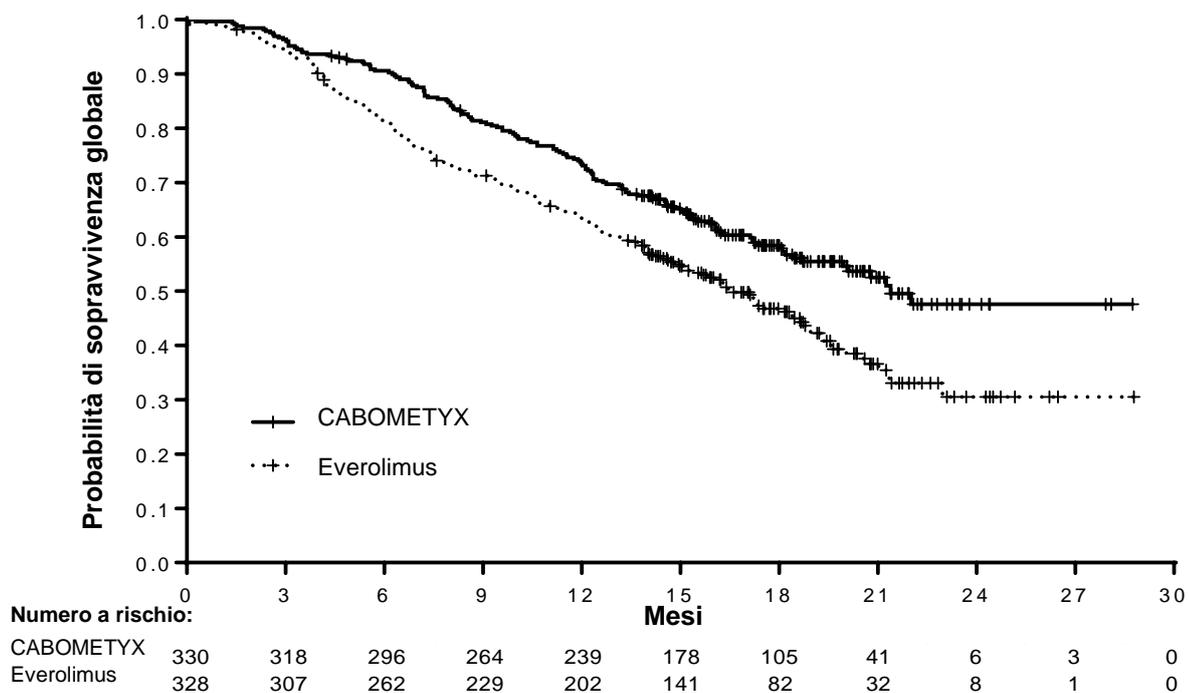


Tabella 5: Riepilogo dei risultati relativi al tasso di risposta obiettiva (ORR) in base alla revisione del comitato indipendente per i dati radiologici (IRC) e alla revisione dello sperimentatore, in soggetti con

RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)

Endpoint	Analisi primaria ORR nella popolazione intent-to-treat (IRC)		ORR nella popolazione intent-to-treat (revisione dello sperimentatore)	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (solo risposte parziali) (Intervallo di Confidenza 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
Valore p ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Risposta parziale	17%	3%	24%	4%
Tempo mediano alla prima risposta, mesi (Intervallo di Confidenza 95%)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Malattia stabile come migliore risposta	65%	62%	63%	63%
Malattia progressiva come migliore risposta	12%	27%	9%	27%

¹ test del chi-quadro

Studio randomizzato nei pazienti con carcinoma a cellule renali naïve al trattamento (CABOSUN)

La sicurezza e l'efficacia di CABOMETYX nel trattamento del carcinoma a cellule renali naïve al trattamento sono state valutate in uno studio multicentrico randomizzato, in aperto (CABOSUN). I pazienti (N = 157) con RCC precedentemente non trattato, localmente avanzato o metastatico con una componente a cellule chiare sono stati randomizzati (1:1) a ricevere cabozantinib (N = 79) o sunitinib (N = 78). I pazienti dovevano avere una malattia a rischio "intermedio" o "sfavorevole" come definito dalle categorie di rischio dell'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). I pazienti sono stati stratificati in relazione alla categoria di rischio IMDC e dalla presenza di metastasi ossee (si/no). Circa il 75% dei pazienti ha avuto una nefrectomia prima dell'inizio del trattamento.

Per la malattia a rischio "intermedio", uno o due dei seguenti fattori di rischio erano presenti, mentre per la categoria di rischio "sfavorevole" tre o più fattori erano presenti: tempo dalla diagnosi di RCC ad avvio di trattamento sistemico < 1 anno, Hgb < LLN, Calcio corretto > ULN, KPS < 80%, conta dei Neutrofili > ULN e conta Piastrinica > ULN.

L'endpoint primario era la PFS. Gli endpoint secondari di efficacia erano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la sopravvivenza globale (OS). Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 12 settimane.

Le caratteristiche demografiche e di malattia al basale erano simili nei due bracci cabozantinib e sunitinib. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (78%) con un'età mediana di 62 anni. La distribuzione dei pazienti per categoria di rischio IMDC era "intermedio" nell'81% (1-2 fattori di rischio) e "sfavorevole" nel 19% (≥ 3 fattori di rischio). La maggior parte dei pazienti (87%) aveva un performance status ECOG pari a 0 o 1; il 13% presentava un performance status ECOG pari a 2. Il trentasei per cento (36%) dei pazienti presentava metastasi ossee.

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, come valutato retrospettivamente dal comitato radiologico indipendente (IRC) in cieco, per cabozantinib rispetto a sunitinib (Figura 3 e Tabella 6). I risultati della PFS, dalla analisi condotta dallo sperimentatore e dalla analisi effettuata dal IRC, erano coerenti.

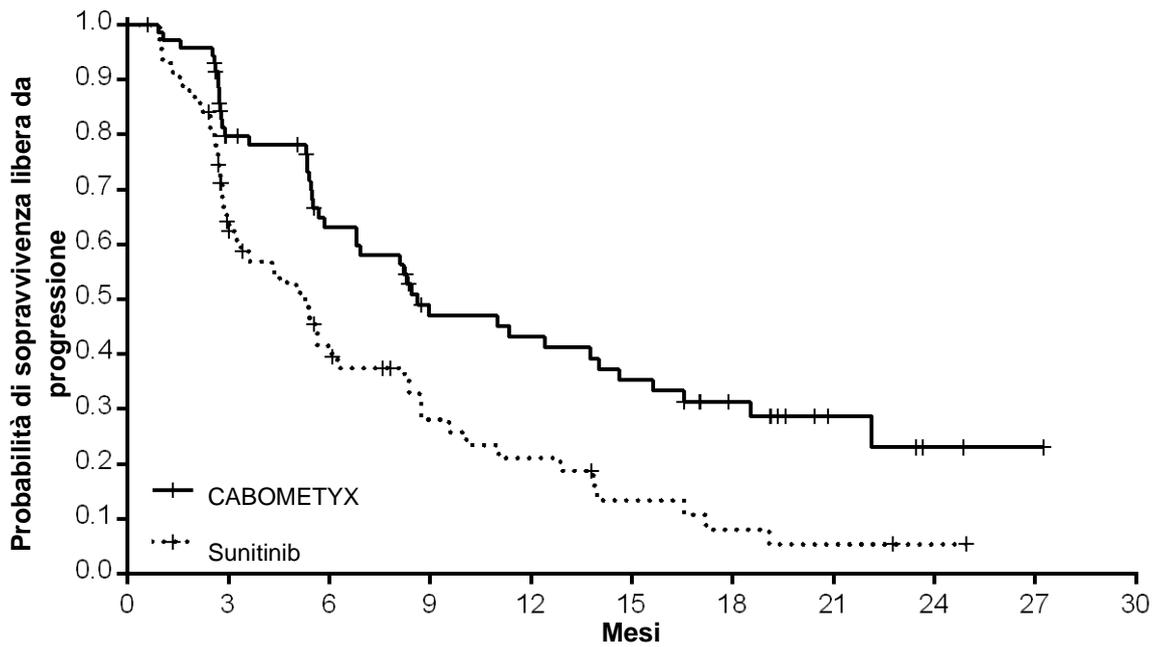
I pazienti con entrambi gli status di MET positivo e negativo hanno mostrato un effetto favorevole con cabozantinib rispetto a sunitinib, con una attività maggiore nei pazienti con MET positivo rispetto ai pazienti con MET negativo (HR = 0.32 (0.16, 0.63) vs 0.67 (0.37, 1.23)).

Il trattamento con cabozantinib è stato associato con un trend di sopravvivenza più lungo rispetto a sunitinib (Tabella 6).

Lo studio non è stato statisticamente disegnato per l'analisi della sopravvivenza globale (OS) e i dati sono immaturi.

I risultati del tasso di risposta obiettiva (ORR) sono riassunti nella Tabella 6.

Figura 3: Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base alla valutazione dell'IRC in soggetti con RCC naïve al trattamento



Numero a rischio:

CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Tabella 6: Risultati di efficacia in soggetti con RCC naïve al trattamento (popolazione ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) da IRC ^a		
PFS mediana in mesi (95% CI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); stratificato ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
valore p log-rank stratificato bilaterale ^b	p=0,0005	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) da Sperimentatore		
PFS mediana in mesi (95% CI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); stratificato ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
valore p log-rank stratificato bilaterale ^b	p=0,0042	
Sopravvivenza Globale (OS)		
OS Mediana in mesi (95% CI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI); stratificato ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) n (%) da IRC		
Risposte complete	0	0
Risposte parziali	16 (20)	7 (9)
ORR (solo risposte parziali)	16 (20)	7 (9)
Stabilità di malattia	43 (54)	30 (38)
Progressione di malattia	14 (18)	23 (29)
Tasso di risposta obiettiva n (%) da Sperimentatore		
Risposte complete	1 (1)	0
Risposte parziali	25 (32)	9 (12)
ORR (solo risposte parziali)	26 (33)	9 (12)
Stabilità di malattia	34 (43)	29 (37)
Progressione di malattia	14 (18)	19 (24)

^a in accordo con censura EU

^b Fattori di stratificazione per IxRS comprendono le categorie di rischio IMDC (rischio "intermedio", rischio "sfavorevole" e metastasi ossee (sì, no))

^c Stimato utilizzando il modello di rischio proporzionale di Cox corretto per i fattori di stratificazione per IxRS. Il rapporto di rischio <1 indica la sopravvivenza libera da progressione a favore di cabozantinib

Studio randomizzato di fase 3 su cabozantinib in associazione con nivolumab vs. sunitinib (CA2099ER)

La sicurezza e l'efficacia di cabozantinib 40 mg una volta al giorno per via orale in associazione con nivolumab 240 mg per via endovenosa ogni 2 settimane per il trattamento di prima linea del RCC avanzato/metastatico sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA2099ER). Lo studio ha incluso pazienti (18 anni o più) con RCC avanzato o metastatico con una componente a cellule chiare, Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 70\%$ e malattia misurabile secondo RECIST v1.1 sono stati inclusi indipendentemente dal loro stato PD-L1 o gruppo di rischio IMDC. Lo studio ha escluso i pazienti con malattia autoimmune o altre condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica, pazienti che erano stati precedentemente trattati con un anticorpo anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4, ipertensione scarsamente controllata nonostante la terapia antipertensiva, metastasi cerebrali attive e insufficienza surrenalica non controllata. I pazienti sono stati stratificati in base al punteggio prognostico IMDC, all'espressione tumorale di PD-L1 e regione.

Un totale di 651 pazienti sono stati randomizzati a ricevere cabozantinib 40 mg una volta al giorno per via orale in associazione con nivolumab 240 mg (n = 323) somministrato per via endovenosa ogni 2 settimane o sunitinib (n = 328) 50 mg al giorno, somministrato per via orale per 4 settimane seguite da 2 settimane di interruzione. Il trattamento è continuato fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile con la somministrazione di nivolumab fino a 24 mesi. Il trattamento oltre la progressione iniziale valutata dallo sperimentatore secondo RECIST versione 1.1 era consentito se il paziente aveva un beneficio clinico e tollerava il farmaco in studio, come determinato dallo sperimentatore. La prima valutazione del tumore dopo il basale è stata eseguita a 12 settimane (± 7 giorni) dopo la randomizzazione. Successive valutazioni del tumore sono state condotte ogni 6 settimane (± 7 giorni) fino alla settimana 60, quindi ogni 12 settimane (± 14 giorni) fino alla progressione radiografica, confermata dalla revisione centrale indipendente in cieco (BICR).

La misura di esito di efficacia primaria era la PFS determinata da un BICR. Ulteriori misure di efficacia includevano OS e ORR come endpoint secondari chiave.

Le caratteristiche al basale erano generalmente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era di 61 anni (range: 28-90) con 38,4% \geq 65 anni di età e 9,5% \geq 75 anni di età. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (73,9%) e bianchi (81,9%). L'otto per cento (8%) dei pazienti era asiatico, il 23,2% e il 76,5% dei pazienti aveva un KPS al basale dal 70 all'80% e dal 90 al 100%, rispettivamente. La distribuzione dei pazienti per categorie di rischio IMDC era del 22,6% favorevole, 57,6% intermedio e 19,7% sfavorevole. Per l'espressione tumorale di PD-L1, il 72,5% dei pazienti aveva un'espressione di PD-L1 $<1\%$ o indeterminata e il 24,9% dei pazienti aveva un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$. L'11,5% dei pazienti aveva tumori con caratteristiche sarcomatoidi. La durata mediana del trattamento è stata di 14,26 mesi (range: 0,2 - 27,3 mesi) in pazienti trattati con cabozantinib in associazione con nivolumab ed è stata di 9,23 mesi (range: 0,8 - 27,6 mesi) nei pazienti trattati con sunitinib.

Lo studio ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in PFS, OS e ORR per i pazienti randomizzati nel braccio con cabozantinib in associazione con nivolumab rispetto a sunitinib. I risultati di efficacia dell'analisi primaria (follow-up minimo 10,6 mesi; follow-up mediano 18,1 mesi) sono mostrati nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
PFS per BICR		
Eventi	144 (44.6%)	191 (58.2%)
Hazard ratio ^a	0.51	
95% CI	(0.41, 0.64)	
p-value ^{b, c}	< 0.0001	
Mediana (95% CI) ^d	16.59 (12.45, 24.94)	8.31 (6.97, 9.69)
OS		
Eventi	67 (20.7%)	99 (30.2%)
Hazard ratio ^a	0.60	
98.89% CI	(0.40, 0.89)	
p-value ^{b, c, e}	0.0010	
Mediana (95% CI)	N.E.	N.E. (22.6, N.E.)
Tasso (95% CI)		
A 6 mesi	93.1 (89.7, 95.4)	86.2 (81.9, 89.5)
ORR per BICR (CR + PR)	180 (55.7%)	89 (27.1%)
(95% CI) ^f	(50.1, 61.2)	(22.4, 32.3)
Differenza in ORR (95% CI) ^g	28.6 (21.7, 35.6)	
p-value ^h	< 0.0001	
Risposta completa (CR)	26 (8.0%)	15 (4.6%)
Risposta parziale (PR)	154 (47.7%)	74 (22.6%)
Stabilità di malattia (SD)	104 (32.2%)	138 (42.1%)
Durata Mediana della risposta^d		
Mesi (range)	20.17 (17.31, N.E.)	11.47 (8.31, 18.43)
Tempo mediano alla risposta		
Mesi (range)	2.83 (1.0-19.4)	4.17 (1.7-12.3)

^a modello di Cox stratificato a rischi proporzionali. L'hazard ratio è di nivolumab e cabozantinib rispetto a sunitinib.

^b 2-sided p-values da log-rank test regolare stratificato.

^c Log-rank test stratificato per punteggio di rischio prognostico IMDC (0, 1-2, 3-6), espressione tumorale PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $<1\%$ o indeterminato) e regione (USA / Canada / W Europa / N Europe, ROW) come inserito nell'IRT.

^d In base alle stime di Kaplan-Meier.

^e Limite di significatività statistica p-value $< 0,0111$.

^f CI basato sul metodo Clopper e Pearson.

^g Differenza aggiustata per strati nel tasso di risposta obiettiva (nivolumab + cabozantinib - Sunitinib) sulla base di DerSimonian e Laird

^h Valore p a due code dal test CMH.

NE = non stimabile

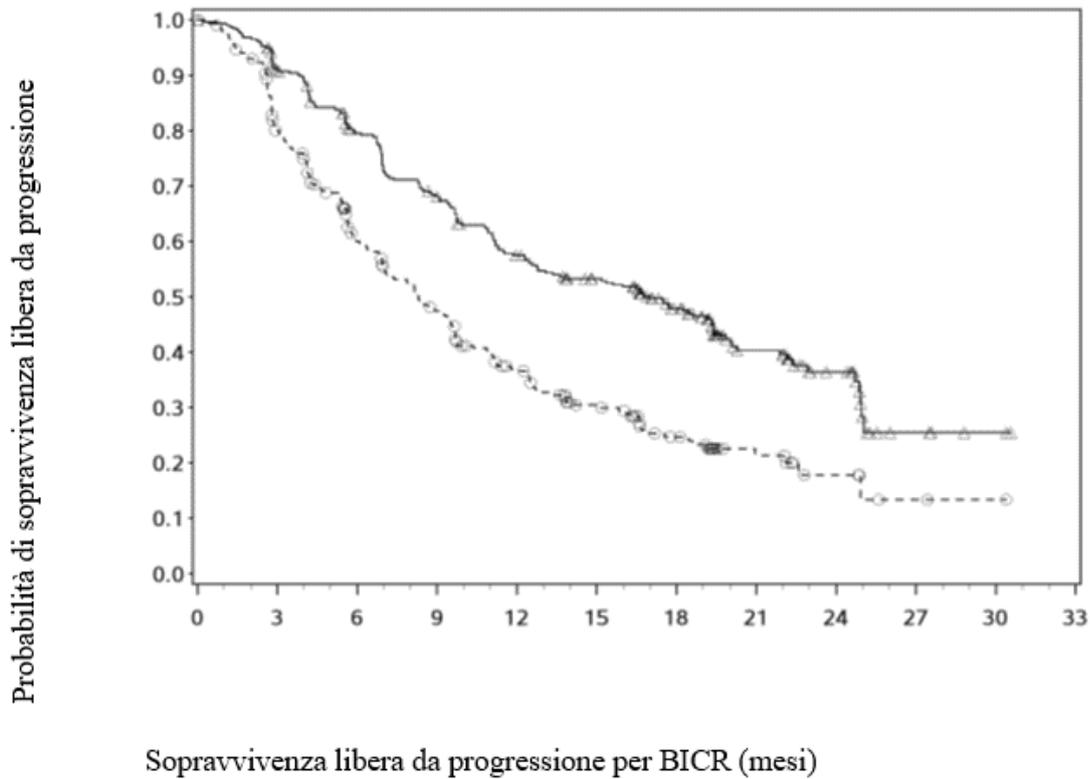
L'analisi primaria della PFS includeva la censura per il nuovo trattamento antitumorale (Tabella 7). I risultati per la PFS con e senza censura per il nuovo trattamento antitumorale erano coerenti.

Il beneficio di PFS è stato osservato nel braccio cabozantinib in associazione con nivolumab rispetto a sunitinib indipendentemente dall'espressione tumorale di PD L1. La PFS mediana per tumori con espressione di PD L1 $\geq 1\%$ era 13.08 mesi per cabozantinib in associazione con nivolumab ed era 4.67 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0.45; IC 95%: 0.29, 0.68). Per l'espressione di PD L1 tumorale $<1\%$, la PFS mediana è stata di 19.84 mesi per cabozantinib in associazione con nivolumab e di 9,26 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0.50; IC 95%: 0.38, 0.65).

Il beneficio di PFS è stato osservato nel braccio cabozantinib in associazione con nivolumab rispetto a sunitinib indipendentemente dalla categoria di rischio (IMDC). La PFS mediana per il gruppo di rischio favorevole non è stata raggiunta per cabozantinib in associazione con nivolumab ed è stata di 12,81 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0.60; IC 95%: 0.37, 0.98). La PFS mediana per il gruppo a rischio intermedio è stata di 17.71 mesi per cabozantinib in associazione con nivolumab ed è stata di 8.38 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0.54; IC 95%: 0.41, 0.73). La PFS mediana per il gruppo rischio sfavorevole è stata di 12.29 mesi per cabozantinib in associazione con nivolumab e di 4.21 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0.36; IC 95%: 0.23, 0.58).

È stata eseguita un'analisi aggiornata della PFS e dell'OS quando tutti i pazienti avevano un follow-up minimo di 16 mesi e un follow-up mediano di 23.5 mesi (vedere figure 4 e 5). L'hazard ratio PFS era 0.52 (IC 95%: 0.43; 0.64). L'hazard ratio OS era 0.66 (IC 95%: 0,50; 0.87). I dati aggiornati di efficacia (PFS e OS) nei sottogruppi per le categorie di rischio IMDC e i livelli di espressione di PD-L1 hanno confermato i risultati originali. Con l'analisi aggiornata, la PFS mediana viene raggiunta per il gruppo di rischio favorevole.

Figure 4: Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) (CA2099ER)



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + cabozantinib

323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0

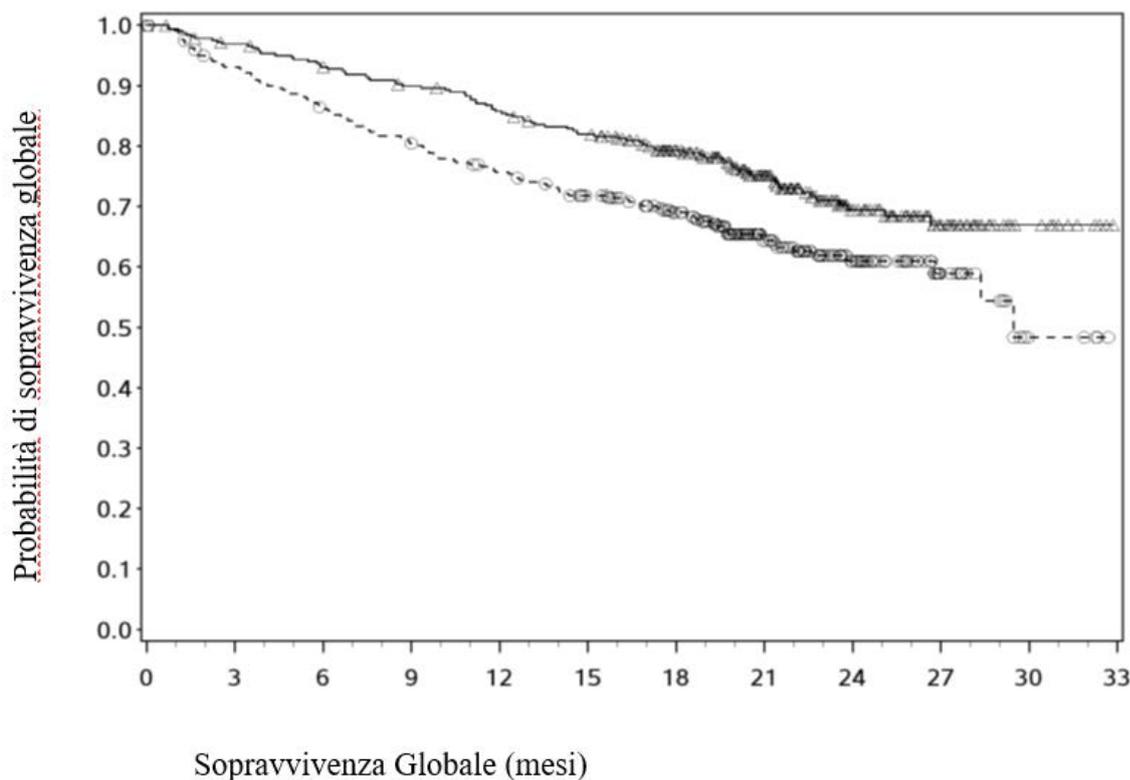
Sunitinib

328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 0

—△— Nivolumab + cabozantinib (eventi: 175/323), mediana e 95.0% CI: 16.95 (12.58, 19.38)

--○-- Sunitinib (eventi: 206/328), mediana e 95.0% CI: 8.31 (6.93, 9.69)

Figure 5 : Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale (OS) (CA2099ER)



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + cabozantinib											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (eventi: 86/323), mediana e 95% CI: NE

--○-- Sunitinib (eventi: 116/328), mediana e 95% CI:29.47 (28.35, NE)

Carcinoma epatocellulare

Studio controllato in pazienti che hanno ricevuto sorafenib (CELESTIAL)

La sicurezza e l'efficacia di CABOMETYX sono state valutate in uno studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo (CELESTIAL). I pazienti (N=707) con HCC non suscettibili di trattamento curativo e che avevano precedentemente ricevuto sorafenib per malattia avanzata sono stati randomizzati (2:1) a ricevere cabozantinib (N=470) o placebo (N=237). I pazienti potevano aver ricevuto un'altra precedente terapia sistemica per malattia avanzata oltre a sorafenib. La randomizzazione è stata stratificata per eziologia della malattia (HBV [con o senza HCV], HCV [senza HBV] o altro), regione geografica (Asia, altre regioni) e dalla presenza di diffusione extraepatica della malattia e/o invasione macrovascolare (Sì, No).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR), valutato dallo sperimentatore utilizzando i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) 1.1. Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 8 settimane. I soggetti hanno continuato il trattamento in cieco dopo la progressione radiologica della malattia finché hanno avuto un beneficio clinico o fino alla necessità di una successiva terapia antitumorale sistemica o terapia antitumorale locale a livello epatico. Il crossover da placebo a cabozantinib non era consentito durante la fase di trattamento in cieco.

Le caratteristiche demografiche e di malattia al basale erano simili nei bracci con cabozantinib e placebo e sono mostrate di seguito per tutti i 707 pazienti randomizzati.

La maggior parte dei pazienti (82%) erano maschi: l'età mediana era 64 anni.

La maggior parte dei pazienti (56%) erano Caucasici e il 34% erano Asiatici.

Il cinquantatré per cento (53%) dei pazienti hanno avuto un ECOG performance status (PS) 0 e il 47% hanno avuto un ECOG PS 1.

Quasi tutti i pazienti (99%) erano Child-Pugh A e l'1% erano Child-Pugh B. L'etiologia per l'HCC includeva il 38% virus dell'epatite B (HBV), il 21% virus dell'epatite C (HCV), il 40% altro (né HBV né HCV). Il settantotto per cento (78%) presentava invasione vascolare macroscopica e/o diffusione extraepatica del tumore. Il quarantuno per cento (41%) aveva livelli di Alfa-fetoproteina (AFP) $\geq 400 \mu\text{g} / \text{L}$. Il quarantaquattro per cento (44%) è stato trattato con procedure di embolizzazione epatica transarteriosa o di chemioembolizzazione. Il trentasette per cento (37%) ha avuto radioterapia precedente al trattamento con cabozantinib. Durata mediana del trattamento con sorafenib è stata di 5,32 mesi. Il settantadue per cento (72%) dei pazienti aveva ricevuto un precedente regime di terapia sistemica per malattia avanzata e il 28% ne aveva ricevuti 2.

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in OS con cabozantinib rispetto al placebo (Tabella 8 e Figura 6).

I risultati di PFS e ORR sono riassunti nella Tabella 8.

Tabella 8: Risultati di efficacia nel HCC (popolazione ITT, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Sopravvivenza Globale (OS)		
OS Mediana in mesi (95% CI)	10,2 (9,1;12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95% CI) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
valore-p ¹	p=0,0049	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)³		
PFS mediana in mesi (95% CI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95% CI) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
Valore-p ¹	p<0,0001	
Stime limite Kaplan-Meier della percentuale di soggetti senza eventi a 3 mesi		
% (95% CI)	67,0% (62,2%; 71,3%)	33,3% (27,1%; 39,7%)
Tasso di risposta obiettiva n (%)³		
Risposte complete (CR)	0	0
Risposte parziali (PR)	18 (4)	1 (0.4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0.4)
Valore-p ^{1,4}	p=0,0086	
Stabilità di malattia	282 (60)	78 (33)
Progressione di malattia	98 (21)	131 (55)

¹ test di log-rank stratificato bilaterale con etiologia della malattia (HBV [con o senza HCV], HCV [senza HBV] o Altro), regione geografica (Asia, Altre regioni) e presenza di diffusione extraepatica di malattia e/o invasione macrovascolare (Sì, No) come fattori di stratificazione (dati per IVRS)

² stimato utilizzando il modello di rischio proporzionale di Cox

³ come valutato dallo sperimentatore per RECIST 1.1

⁴ test stratificato Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)

Figura 6: curva di sopravvivenza globale di Kaplan-Meier (CELESTIAL)

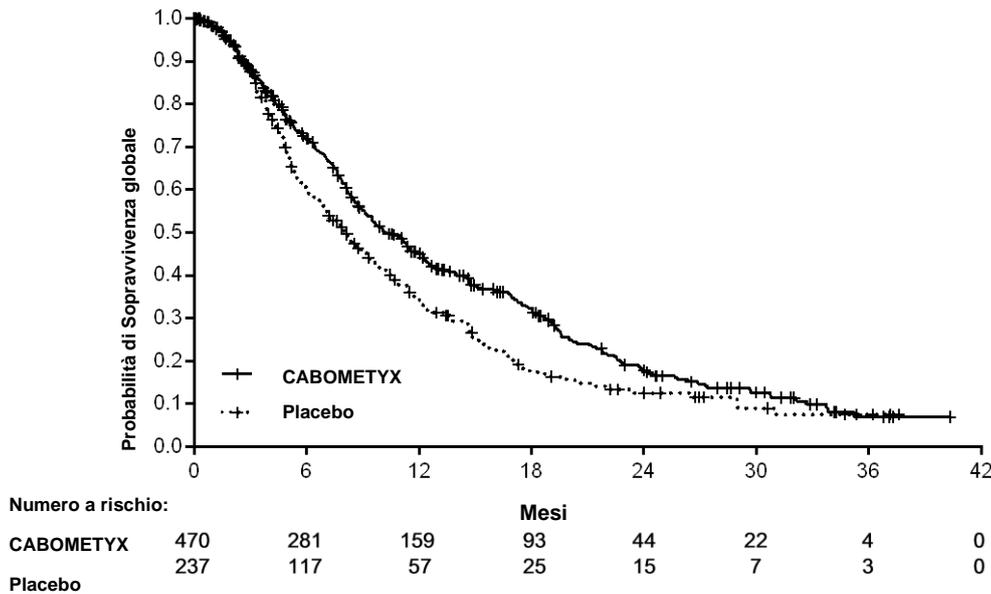
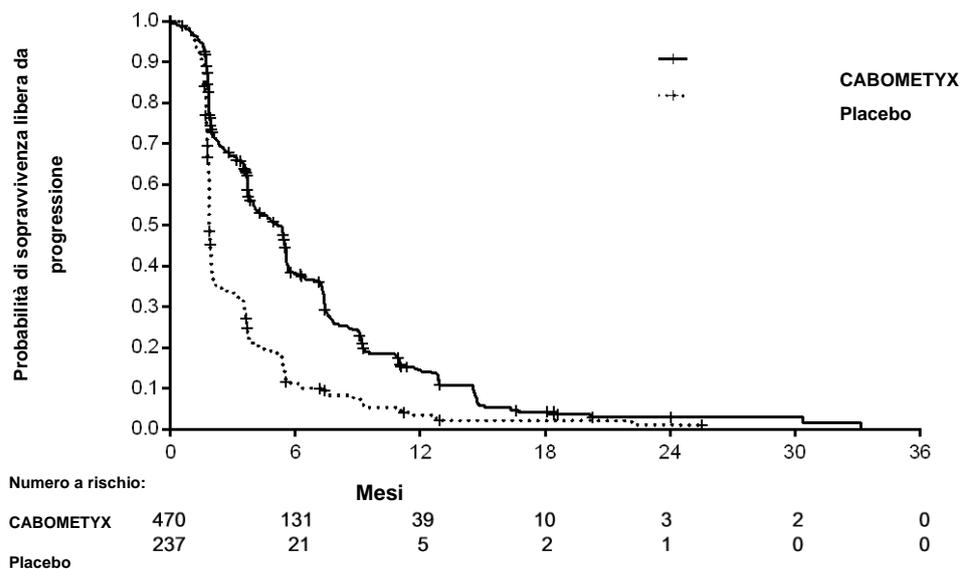


Figura 7: curva di sopravvivenza libera da progressione di Kaplan-Meier (CELESTIAL)



L'incidenza delle terapie antitumorali sistemiche non radianti e locali sul fegato non previste nel protocollo (NPACT) è stata del 26% nel braccio con cabozantinib e del 33% nel braccio placebo. I soggetti che hanno ricevuto queste terapie hanno dovuto interrompere definitivamente il trattamento nello studio. Un'analisi esplorativa censorizzata della OS per l'uso di NPACT ha supportato l'analisi primaria: l'HR, adattato per i fattori di stratificazione (per IxRS), era 0,66 (IC 95%: 0,52; 0,84; valore p log-rank stratificato = 0,0005). Le stime di Kaplan-Meier per la durata mediana della OS erano di 11,1 mesi nel braccio cabozantinib rispetto a 6,9 mesi nel braccio placebo, una differenza stimata di 4,2 mesi nelle mediane.

La qualità della vita (QoL) non specifica per malattia è stata valutata utilizzando l'EuroQoL EQ-5D-5L. È stato osservato un effetto negativo di cabozantinib rispetto al placebo sul punteggio dell'indice di utilità EQ-5D durante le prime settimane di trattamento. Sono disponibili solo dati limitati di QoL dopo questo periodo.

Carcinoma differenziato della tiroide (DTC)

Studio controllato con placebo in pazienti adulti che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica e sono refrattari o non eleggibili allo iodio radioattivo (COSMIC-311)

La sicurezza e l'efficacia di CABOMETYX sono state valutate in COSMIC-311, uno studio multicentrico, randomizzato (2:1), in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti adulti con malattia localmente avanzata o metastatica con carcinoma differenziato della tiroide progredito dopo massimo due precedenti terapie mirate al VEGFR (incluse, ma non limitate a, lenvatinib o sorafenib) ed erano refrattari allo iodio radioattivo o non eleggibili. I pazienti con malattia misurabile e progressione radiografica documentata secondo RECIST 1.1 dallo sperimentatore, durante o dopo il trattamento con TKI mirato al VEGFR, sono stati randomizzati (N=258) a ricevere cabozantinib 60 mg per via orale una volta al giorno (N=170) o placebo (N=88).

La randomizzazione è stata stratificata in base alla precedente assunzione di lenvatinib (sì vs. no) e all'età (≤ 65 anni vs. > 65 anni). I pazienti eleggibili randomizzati al placebo sono stati autorizzati ad effettuare il cross-over a cabozantinib dopo la conferma della progressione della malattia dal comitato di revisione radiologica indipendente in cieco (BIRC). I soggetti hanno continuato il trattamento in studio in cieco fino a quando hanno sperimentato un beneficio clinico o fino a quando non si è verificata una tossicità inaccettabile. Gli endpoint primari di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nella popolazione ITT e il tasso di risposta obiettiva (ORR) nei primi 100 pazienti randomizzati, come valutato da BIRC secondo RECIST 1.1. Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 8 settimane dopo la randomizzazione durante i primi 12 mesi di studio, successivamente ogni 12 settimane. La sopravvivenza globale (OS) era un endpoint aggiuntivo.

L'analisi primaria della PFS includeva 187 pazienti randomizzati, 125 a cabozantinib e 62 a placebo. I dati demografici di base e le caratteristiche della malattia erano generalmente bilanciati per entrambi i gruppi di trattamento. L'età mediana era di 66 anni (range da 32 a 85 anni), il 51% aveva un'età ≥ 65 anni, il 13% aveva un'età ≥ 75 anni. La maggior parte dei pazienti era bianca (70%), il 18% dei pazienti era Asiatico e il 55% erano donne. Istologicamente, il 55% aveva una diagnosi confermata di carcinoma papillare della tiroide, il 48% aveva un carcinoma follicolare della tiroide, incluso il 17% di pazienti con carcinoma della tiroide a cellule di Hürthle. Le metastasi erano presenti nel 95% dei pazienti: polmoni nel 68%, linfonodi nel 67%, ossa nel 29%, pleura nel 18% e fegato nel 15%. Cinque pazienti non avevano ricevuto una precedente RAI a causa di ineleggibilità, il 63% dei pazienti aveva precedentemente ricevuto lenvatinib, il 60% sorafenib e il 23% sia sorafenib che lenvatinib. Il performance status ECOG al basale era 0 (48%) o 1 (52%).

La durata mediana del trattamento è stata di 4,4 mesi nel braccio cabozantinib e 2,3 mesi nel braccio placebo.

I risultati dell'analisi primaria (con data limite 19 agosto 2020 e follow-up mediano 6,2 mesi per la PFS) e l'analisi aggiornata (con data limite 08 febbraio 2021 e follow-up mediano 10,1 mesi per la PFS) sono presentati nella Tabella 9. Lo studio non ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'ORR per i pazienti randomizzati a cabozantinib (n=67) rispetto al placebo (n=33): 15% vs. 0%. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS (follow up mediano 6,2 mesi) per i pazienti randomizzati a cabozantinib (n=125) rispetto al placebo (n=62).

È stata eseguita un'analisi aggiornata di PFS e OS (follow up mediano 10,1 mesi) includendo 258 pazienti randomizzati, 170 con cabozantinib e 88 con placebo.

L'analisi della sopravvivenza globale è stata confusa poiché i soggetti trattati con placebo a progressione di malattia confermata avevano la possibilità di effettuare il cross-over a cabozantinib.

Tabella 9: Risultati dell'efficacia di COSMIC-311

	Analisi primarie ¹ (ITT)		Analisi aggiornate ² (ITT completo)	
	CABOMETYX (n=125)	Placebo (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebo (n=88)
Sopravvivenza libera da progressione*				
Numero di eventi, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progressione della malattia	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Morte	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
PFS mediana in mesi (96% CI)	NE (5,7, NE)	1,9 (1,8, 3,6)	11,0 (7,4, 13,8)	1,9 (1,9, 3,7)
Hazard Ratio (96% CI) ³	0,22 (0,13, 0,36)		0,22 (0,15, 0,32)	

p-value ⁴	< 0,0001			
Sopravvivenza Globale				
Eventi, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Hazard Ratio ³ (95% CI)	0.54 (0.27, 1.11)		0.76 (0.45, 1.31)	
Analisi primaria¹				
Tasso di risposta obiettiva (ORR)⁵	CABOMETYX (n=67)		Placebo (n=33)	
Risposta Globale, (%)	10 (15)		0 (0)	
Risposta completa	0		0	
Risposta parziale	10 (15)		0	
Stabilità di malattia	46 (69)		14 (42)	
Progressione di malattia	4 (6)		18 (55)	

* L'analisi primaria della PFS includeva la censura per il nuovo trattamento antitumorale. I risultati per la PFS con e senza censura per il nuovo trattamento antitumorale erano coerenti.

CI, intervallo di confidenza; NE, non valutabile.

¹ La data limite dell'analisi primaria è il 19 agosto 2020.

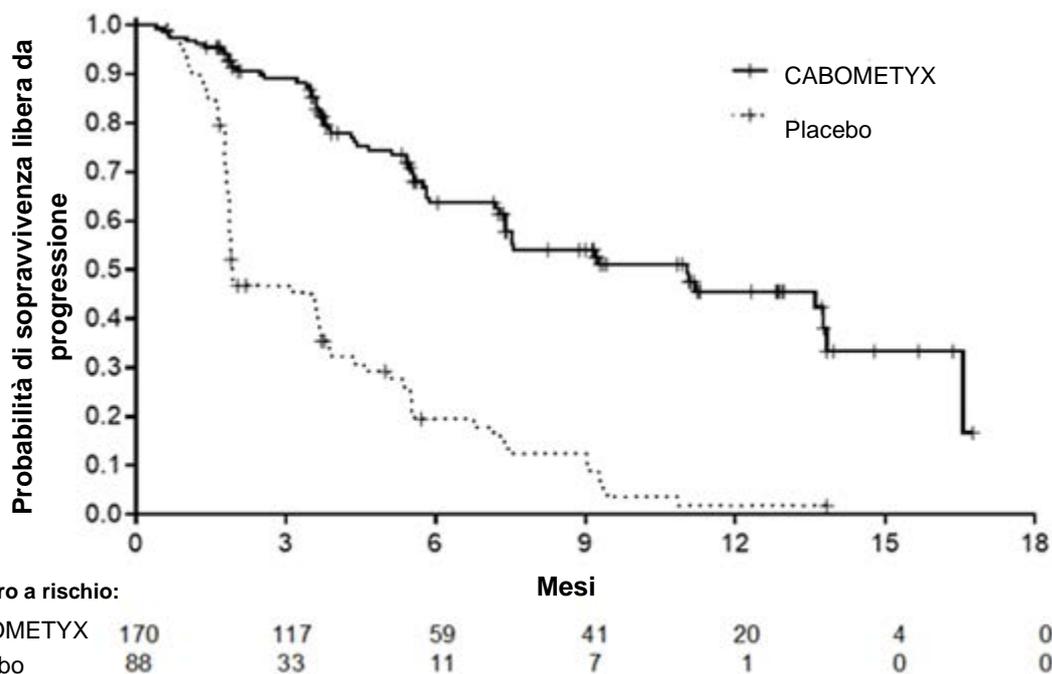
² La data limite dell'analisi secondaria è l'8 febbraio 2021.

³ Stimato utilizzando il modello a rischio proporzionale di Cox.

⁴ Log-rank test stratificato in base alla precedente assunzione di lenvatinib (sì vs. no) e all'età (≤ 65 anni vs. > 65 anni) come fattori di stratificazione (secondo i dati IXRS).

⁵ Sulla base dei primi 100 pazienti inclusi nello studio con un follow-up mediano di 8,9 mesi, n=67 nel gruppo CABOMETYX e n=33 nel gruppo placebo. Il miglioramento dell'ORR non era statisticamente significativo.

Figura 8: Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da progressione in COSMIC-311 (analisi aggiornata [data limite: 08 febbraio 2021], N=258)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati di alcuni studi con CABOMETYX in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei tumori maligni solidi (vedere paragrafo 4.2. per informazioni sull'uso pediatrico).

ADV L 1211

Uno studio di fase 1 (ADV1211) su cabozantinib in pazienti pediatrici con tumori solidi è stato condotto dal Children Oncology Group (COG). I pazienti eleggibili erano compresi tra ≥ 2 anni e ≤ 18 anni. Questo studio ha arruolato i pazienti a 3 livelli di dose: 30 mg/m², 40 mg/m² e 55 mg/m² una volta al giorno con uno schema di dosaggio continuo (dosaggio settimanale in base alla BSA e arrotondato al più vicino 20 mg). Cabozantinib è stato dosato in base alla superficie corporea (Body Surface Area, BSA) secondo un nomogramma di dosaggio.

L'obiettivo era definire le tossicità limitanti la dose (Dose Limiting Toxicity, DLT), determinare la dose raccomandata per la fase 2 (Recommended Phase 2 Dose, RP2D), ottenere dati preliminari di farmacocinetica nei bambini ed esplorare l'efficacia nei tumori solidi. Sono stati arruolati quarantuno pazienti, di cui 36 completamente valutabili. I pazienti presentavano una varietà di tumori solidi: MTC (n=5), osteosarcoma (n=2), EWS (n=4), rhabdomyosarcoma (RMS) (n=2), altri sarcomi dei tessuti molli (STS) (n=4), tumore di Wilms (WT) (n=2), epatoblastoma (n=2), HCC (n=2), RCC (n=3), tumori del sistema nervoso centrale (SNC) (n=9) e altri (n=6).

Dei 36 soggetti nella popolazione valutabile, quattro soggetti (11,1%) hanno avuto come migliore risposta globale una PR e otto soggetti (22,2%) hanno avuto SD (durata di almeno 6 cicli). Dei 12 soggetti con PR o SD maggiore o uguale a 6 cicli, 10 soggetti appartenevano ai gruppi cabozantinib 40 mg/m² o 55 mg/m² (sette e tre, rispettivamente).

In base alla revisione centrale, sono state osservate risposte parziali in 2/5 pazienti con MTC, un paziente con tumore di Wilms e un paziente con sarcoma a cellule chiare.

ADV1622

ADV1622 ha valutato l'attività di cabozantinib in tumori solidi pediatrici selezionati. Questo studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a due fasi, ha incluso i seguenti gruppi di tumori solidi: il gruppo dei non osteosarcomi (inclusi sarcoma di Ewing, rhabdomyosarcoma (RMS), sarcomi dei tessuti molli non rhabdomyosarcomi (NRSTS) e tumore di Wilms), il gruppo dell'osteosarcoma e i gruppi dei tumori solidi rari (tra cui il carcinoma midollare della tiroide (MTC), il carcinoma a cellule renali (RCC), il carcinoma epatocellulare (HCC), l'epatoblastoma, il carcinoma adrenocorticale e altri tumori solidi). Cabozantinib è stato somministrato per via orale una volta al giorno con uno schema di dosaggio continuo di cicli di 28 giorni alla dose di 40 mg/m²/giorno (dose settimanale cumulativa di 280 mg/m² utilizzando un nomogramma di dosaggio). I soggetti avevano un'età ≥ 2 e ≤ 30 anni al momento dell'ingresso nello studio per tutti i gruppi, ad eccezione del limite superiore di età ≤ 18 anni per MTC, RCC e HCC.

Per i gruppi non osteosarcoma e tumori rari l'endpoint primario era il tasso di risposta obiettiva (ORR). Per il gruppo dell'osteosarcoma, è stato utilizzato un disegno a due fasi che incorporava il doppio endpoint della risposta obiettiva (CR + PR) basata sui criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versione 1.1 e il successo del trattamento definito dalla SD per ≥ 4 mesi. È stata valutata la PK di cabozantinib in soggetti pediatrici e adolescenti (fare riferimento al paragrafo 5.2).

Riassunto dei risultati di efficacia

Alla data di chiusura dei dati (30 giugno 2021), 108/109 soggetti avevano ricevuto almeno una dose di cabozantinib. Ogni coorte statistica nei gruppi non osteosarcoma comprendeva 13 soggetti. Non sono state osservate risposte in queste coorti statistiche. Il gruppo dell'osteosarcoma comprendeva in totale 29 soggetti, tra cui 17 bambini (di età compresa tra 9 e 17 anni) e 12 adulti (di età compresa tra 18 e 22 anni).

Nel gruppo dell'osteosarcoma, tutti i soggetti avevano ricevuto una precedente terapia sistemica. Una PR è stata osservata in un adulto e in un bambino. Il tasso di controllo della malattia (*Disease Control Rate*, DCR) è stato del 34,5% (95% CI: 17,9, 54,3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di cabozantinib, i picchi delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib vengono raggiunti da 3 a 4 ore dopo la dose. I profili concentrazione plasmatica-tempo mostrano un secondo picco di assorbimento circa 24 ore dopo la somministrazione; ciò suggerisce che cabozantinib possa essere soggetto a ricircolo enteroepatico.

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

Un pasto con alimenti ricchi di grassi ha aumentato moderatamente i valori di C_{max} e di AUC (rispettivamente del 41% e del 57%) rispetto a condizioni di digiuno in volontari sani a cui è stata somministrata una singola dose orale di 140 mg di cabozantinib. Non vi sono informazioni sul preciso effetto del cibo quando quest'ultimo è assunto 1 ora dopo la somministrazione di cabozantinib.

Non è stato possibile dimostrare la bioequivalenza tra le formulazioni di cabozantinib in capsule e in compresse dopo una singola dose di 140 mg in soggetti sani. È stato osservato un aumento del 19% nel valore di C_{max} della formulazione in compresse rispetto alla formulazione in capsule. È stata osservata una differenza inferiore al 10% nel valore di AUC tra le formulazioni di cabozantinib in compresse e in capsule.

Distribuzione

Cabozantinib è altamente legato alle proteine umane plasmatiche *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Sulla base del modello farmacocinetico di popolazione, il volume di distribuzione del compartimento centrale (V_c/F) è stato stimato essere di 212 L.

Biotrasformazione

Cabozantinib è risultato essere metabolizzato *in vivo*. Quattro metaboliti erano presenti nel plasma a esposizioni (AUC) superiori al 10% del composto progenitore: XL184-N-ossido, il prodotto di scissione dell'ammide XL184, XL184 monoidrossisolfato e il prodotto di scissione solfato della 6-desmetilammide. I due metaboliti non coniugati (XL184-N-ossido e prodotto di scissione dell'ammide XL184), che possiedono < 1% della potenza di inibizione delle chinasi target rispetto al composto progenitore cabozantinib, rappresentano ognuno < 10% dell'esposizione plasmatica totale correlata al farmaco.

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

Eliminazione

In un'analisi farmacocinetica di popolazione su cabozantinib eseguita utilizzando i dati relativi a 1883 pazienti e 140 volontari sani dopo la somministrazione orale di un range di dosi da 20 mg a 140 mg, l'emivita plasmatica terminale di cabozantinib è risultata di circa 110 ore. La clearance media (CL/F) allo stato stazionario è stata stimata essere pari a 2,48 L/h. In un periodo di raccolta di 48 giorni dopo una dose singola di ^{14}C -cabozantinib in volontari sani, circa l'81% della radioattività totale somministrata è stata recuperata nelle feci (54%) e nelle urine (27%).

Farmacocinetica in popolazioni speciali di pazienti

Compromissione renale

In uno studio condotto su pazienti con compromissione renale con una dose singola di 60 mg di cabozantinib i rapporti della media geometrica dei minimi quadrati relativi ai valori plasmatici totali di C_{max} e AUC_{0-inf} di cabozantinib sono stati del 19% e del 30% più alti nei soggetti con compromissione renale lieve (IC 90% per C_{max} dal 91,60% al 155,51%; per AUC_{0-inf} dal 98,79% al 171,26%) e del 2% e del 6 - 7% più alti (IC 90% per C_{max} dal 78,64% al 133,52%; per AUC_{0-inf} dal 79,61% al 140,11%) nei soggetti con compromissione renale moderata rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma. La media geometrica dei minimi quadrati (LS) per l' AUC_{0-inf} plasmatico non legato di cabozantinib era dello 0,2% più alta per i soggetti con compromissione renale lieve (90% CI da 55,9% a 180%) e del 17% più alta (90% CI da 65,1% a 209,7%) per i soggetti con moderata compromissione renale rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. I soggetti con compromissione renale severa non sono stati studiati.

Compromissione epatica

Sulla base di un'analisi integrata di farmacocinetica di cabozantinib sulla popolazione in soggetti sani e pazienti oncologici (incluso HCC), non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa nell'esposizione plasmatica media di cabozantinib tra i soggetti con funzionalità epatica normale (n = 1425) e compromissione epatica lieve (n = 558). Vi sono dati limitati in pazienti con compromissione epatica moderata (n = 15) come da criteri NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group). La farmacocinetica di cabozantinib non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica severa.

Etnia

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha identificato differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cabozantinib in base all'etnia.

Popolazione pediatrica

I dati ottenuti dalla simulazione eseguita con il modello farmacocinetico di popolazione sviluppato in soggetti sani e in pazienti adulti con diversi tipi di tumori maligni, mostrano che nei pazienti adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con una dose di 40 mg di cabozantinib una volta al giorno per i pazienti di peso < 40 kg, o una dose di 60 mg una volta al giorno nei pazienti di peso \geq 40 kg si ottiene un'esposizione plasmatica simile a quella raggiunta negli adulti trattati con 60 mg di cabozantinib una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Nei due studi clinici condotti dal COG su pazienti pediatrici con tumori solidi (ADV1211 e ADV1622), cabozantinib è stato dosato in base all'area di superficie corporea (BSA) secondo un nomogramma di dosaggio, utilizzando le compresse da 20 mg e 60 mg disponibili per gli adulti. Tra i 55 pazienti, l'età mediana era di 13 anni (range: 4-18 anni). Un'analisi della farmacocinetica di popolazione è stata costruita utilizzando i dati PK raccolti in entrambi gli studi. La PK di cabozantinib è stata adeguatamente descritta da un modello a due compartimenti con processi di eliminazione e di assorbimento di primo ordine. Non è emerso che l'età, il sesso, l'etnia e il tipo di tumore influenzassero la PK di cabozantinib nei pazienti bambini e adolescenti. Solo la BSA è risultata essere un predittore significativo della PK di cabozantinib. Nel modello sviluppato non è stata osservata alcuna dipendenza dalla dose nei tre livelli di dose testati (30, 40 e 55 mg/m²). Le esposizioni nei bambini e negli adolescenti dopo la somministrazione di una dose di 40 mg/m² basata sulla BSA sono simili alle esposizioni negli adulti con una dose fissa di 60 mg QD.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In studi di tossicità a dose ripetuta su ratti e cani di durata fino a 6 mesi, gli organi bersaglio della tossicità sono risultati il tratto gastrointestinale, il midollo osseo, i tessuti linfoidi, il rene, il surrene e i tessuti dell'apparato riproduttivo. Il livello di esposizione al quale non è stato osservato alcun effetto avverso (NOAEL, *no observed adverse effect level*) per questi eventi era inferiore ai livelli di esposizione clinica nell'uomo alla dose terapeutica prevista.

Cabozantinib non ha mostrato potenziale mutageno o clastogeno in una batteria standard di saggi di genotossicità. Il potenziale carcinogenico di cabozantinib è stato valutato in due specie: topi transgenici rasH2 e ratti Sprague-Dawley. In uno studio di carcinogenicità sui ratti di due anni, il riscontro di neoplasie legate a cabozantinib è stato di un incremento dell'incidenza di feocromocitoma benigno da solo o in combinazione con feocromocitoma maligno/feocromocitoma maligno complesso della midollare surrenalica in entrambi i sessi a livelli di esposizione molto inferiori a quella prevista nella specie umana. La rilevanza clinica delle lesioni neoplastiche osservate nei ratti è incerta, ma verosimilmente bassa.

Cabozantinib non è risultato cancerogeno nel modello di topo rasH2 ad una esposizione lievemente superiore rispetto all'esposizione terapeutica destinata all'uomo.

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

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

I ratti giovani (paragonabili a una popolazione pediatrica di età > 2 anni) a cui è stato somministrato cabozantinib hanno mostrato un aumento nei parametri relativi ai globuli bianchi, una diminuzione dell'ematopoiesi, un apparato riproduttivo femminile pubescente/immaturo (senza ritardo nell'apertura vaginale), anomalie nei denti, riduzione della densità e del contenuto minerale osseo, pigmentazione epatica e iperplasia linfoide nei linfonodi. I reperti uterini/ovarici e la diminuzione dell'ematopoiesi sono apparsi transitori, mentre gli effetti sui parametri ossei e la pigmentazione epatica si sono mantenuti. I ratti giovani (correlabili a una popolazione pediatrica di età < 2 anni) hanno mostrato risultati simili per quanto riguarda gli effetti del trattamento, con ulteriori risultati nel sistema riproduttivo maschile (degenerazione e/o atrofia dei tubuli seminiferi nei testicoli, sperma luminale ridotto nell'epididimo) e a livelli di dose paragonabili, sono apparsi più sensibili alla tossicità legata a cabozantinib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio anidro
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Stearato di magnesio

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910
Diossido di titanio (E171)
Triacetina
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino, tre contenitori di gel di silice essiccante e un batuffolo di fibra di poliestere. Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

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

CABOMETRYX 20 mg
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg
EU/1/16/1136/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 9 settembre 2016
Data di ultimo Rinnovo: 21 aprile 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- A. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA ED UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 20 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene cabozantinib (S)-malato equivalente a 20 mg di cabozantinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

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

EU/1/16/1136/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CABOMETYX 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CABOMETYX 40 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

Ogni compressa contiene cabozantinib (S)-malato equivalente a 40 mg di cabozantinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

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

EU/1/16/1136/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CABOMETYX 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 60 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene cabozantinib (S)-malato equivalente a 60 mg di cabozantinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

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

EU/1/16/1136/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CABOMETYX 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CABOMETRYX 20 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

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

EU/1/16/1136/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 40 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

Ogni compressa contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 40 mg di cabozantinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

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

EU/1/16/1136/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 60 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

Ogni compressa contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 60 mg di cabozantinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

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

EU/1/16/1136/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

CABOMETRYX 20 mg compresse rivestite con film
CABOMETRYX 40 mg compresse rivestite con film
CABOMETRYX 60 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è CABOMETRYX e a cosa serve

Cos'è CABOMETRYX

CABOMETRYX è un medicinale per il cancro che contiene il principio attivo cabozantinib.

È usato negli adulti per trattare:

- un tumore avanzato del rene chiamato carcinoma a cellule renali avanzato
- il carcinoma epatico quando un medicinale antitumorale specifico (sorafenib) non arresta più la progressione della malattia.

CABOMETRYX è anche usato negli adulti per il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide localmente avanzato o metastatico, un tipo di tumore della ghiandola tiroidea, quando i trattamenti con iodio radioattivo e farmaci antitumorali non fermano più la progressione della malattia.

CABOMETRYX può essere somministrato in associazione con nivolumab per il tumore avanzato del rene. È importante leggere anche il foglio illustrativo di nivolumab. Se ha domande su questi medicinali, chiedi al medico.

Come agisce CABOMETRYX

CABOMETRYX blocca l'azione di proteine chiamate recettori tirosin chinasi (RTK), che sono coinvolte nella crescita delle cellule e nello sviluppo di nuovi vasi sanguigni che le alimentano. Queste proteine possono essere presenti in elevate quantità nelle cellule tumorali e questo medicinale, bloccando la loro azione, può rallentare la velocità di crescita del tumore e contribuire a bloccare l'apporto di sangue di cui il tumore ha bisogno.

2. Cosa deve sapere prima di prendere CABOMETYX

Non prenda CABOMETYX

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere CABOMETYX se:

- soffre di pressione alta
- ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno
- ha la diarrea
- ha avuto recentemente episodi di sanguinamento significativo
- è stato sottoposto a un intervento chirurgico nel corso dell'ultimo mese (o ha in programma procedure chirurgiche), inclusi interventi ai denti
- soffre di una malattia infiammatoria intestinale (ad esempio, malattia di Crohn o colite ulcerosa, diverticolite o appendicite)
- ha avuto recentemente un coagulo di sangue nella gamba, un ictus o un attacco cardiaco
- ha problemi alla tiroide. Informi il medico se si stanca più facilmente, se generalmente sente più freddo di altre persone o se la sua voce si fa più profonda durante l'assunzione di questo medicinale.
- ha una malattia al fegato o renale

Informi il medico se è affetto da una di queste condizioni.

Potrebbe essere necessario un trattamento per tali condizioni oppure il medico potrebbe decidere di modificare la dose di CABOMETYX, o di interrompere del tutto il trattamento. Vedere anche paragrafo 4 "*Possibili effetti indesiderati*".

Informi anche il suo dentista che sta assumendo questo medicinale. È importante per Lei effettuare una buona cura della bocca durante il trattamento.

Bambini e adolescenti

CABOMETYX non è raccomandato per bambini e adolescenti. Gli effetti di questo medicinale nelle persone di età inferiore a 18 anni non sono noti.

Altri medicinali e CABOMETYX

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli ottenuti senza prescrizione medica, perché CABOMETYX può influenzare il modo con cui agiscono altri medicinali. Inoltre, alcuni medicinali potrebbero influenzare il modo con cui agisce CABOMETYX. Di conseguenza, il medico potrebbe dover modificare la/e dose/i che lei assume.

Informi il medico su ogni medicinale che sta assumendo, ma soprattutto se assume:

- Medicinali per il trattamento delle infezioni fungine, quali itraconazolo, ketoconazolo e posaconazolo
- Medicinali usati per trattare le infezioni batteriche (antibiotici), quali eritromicina, claritromicina e rifampicina
- Medicinali antiallergici, quali fexofenadina
- Medicinali per il trattamento dell'angina pectoris (dolore toracico dovuto a insufficiente apporto di sangue al cuore) come ranolazina
- Medicinali usati per trattare l'epilessia o le convulsioni, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale
- Preparati a base di piante medicinali contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), talvolta utilizzati per il trattamento della depressione o di condizioni ad essa correlate, come l'ansia
- Medicinali anticoagulanti, come warfarin e dabigatran etexilato
- Medicinali per il trattamento della pressione alta o di altri disturbi cardiaci, quali aliskiren, ambrisentan, digossina, talinololo e tolvaptan

- Medicinali per il diabete, come saxagliptin e sitagliptin
- Medicinali usati per trattare la gotta, come colchicina
- Medicinali usati per trattare l'HIV o AIDS, quali efavirenz, ritonavir, maraviroc ed emtricitabina
- Medicinali usati per prevenire il rigetto di trapianto (ciclosporina) e regimi di trattamento a base di ciclosporina per l'artrite reumatoide e la psoriasi

CABOMETYX con cibo

Eviti di ingerire alimenti contenenti pompelmo per tutta la durata del trattamento con questo medicinale, poiché ciò potrebbe portare a un aumento dei livelli di CABOMETYX nel sangue.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Eviti di intraprendere una gravidanza durante il trattamento con CABOMETYX. Le donne in età fertile e gli uomini la cui partner è in età fertile devono usare metodi contraccettivi adeguati durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo la sua conclusione. Si rivolga al medico per informazioni sui metodi contraccettivi appropriati durante il trattamento con questo medicinale (vedere paragrafo sopra Altri medicinali e CABOMETYX).

Informi il medico se lei o la sua partner inizia una gravidanza o sta pianificando una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale.

Parli con il medico PRIMA di assumere questo medicinale se lei o la sua partner sta prendendo in considerazione la possibilità o sta pianificando di avere un bambino una volta terminato il trattamento. Il trattamento con questo medicinale potrebbe influire sulla sua fertilità.

Le donne che assumono questo medicinale non devono allattare durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo la sua conclusione, poiché cabozantinib e/o i suoi metaboliti potrebbero essere escreti nel latte materno ed essere dannosi per il bambino.

Se prende questo medicinale mentre sta facendo uso di contraccettivi orali, questi ultimi potrebbero non essere efficaci. Deve usare anche un contraccettivo di barriera (ad es. preservativo o diaframma) durante il trattamento con questo medicinale e per almeno 4 mesi dopo la sua conclusione.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Faccia attenzione quando si mette alla guida o durante l'utilizzo di macchinari. Tenga presente che il trattamento con CABOMETYX potrebbe causare stanchezza o debolezza e può influire sulla sua capacità di guidare o di usare macchinari.

CABOMETYX contiene lattosio

Questo medicinale contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha riscontrato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga a lui prima di prendere questo medicinale.

CABOMETYX contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere CABOMETYX

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

Dovrà continuare ad assumere questo medicinale fino a quando il medico non deciderà di terminare il trattamento. Se si manifestano gravi effetti indesiderati, il medico potrà decidere di modificare la dose o di

terminare il trattamento prima di quanto inizialmente stabilito. Il medico la informerà se la dose deve essere modificata.

CABOMETYX deve essere assunto una volta al giorno. La dose abituale è di 60 mg, ma la dose giusta per lei sarà decisa dal medico.

Quando questo medicinale viene somministrato in associazione con nivolumab per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato, la dose raccomandata di CABOMETYX è di 40 mg una volta al giorno.

Non dovrebbe assumere CABOMETYX con cibo. Non deve mangiare nulla per almeno 2 ore prima e per 1 ora dopo l'assunzione di questo medicinale. La compressa deve essere ingerita intera con un bicchiere d'acqua e non va frantumata.

Se prende più CABOMETYX di quanto deve

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

Se dimentica di prendere CABOMETYX

- Qualora debbano trascorrere ancora 12 ore o più dalla dose successiva, prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda. Prenda la dose successiva all'orario prestabilito.
- Qualora debbano trascorrere meno di 12 ore dalla dose successiva, non prenda la dose che ha dimenticato. Prenda la dose successiva all'orario prestabilito.

Se interrompe il trattamento con CABOMETYX

L'interruzione del trattamento può interrompere l'effetto del medicinale. Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non ne abbia discusso con il medico.

Quando questo medicinale viene somministrato in associazione con nivolumab, le verrà somministrato prima nivolumab seguito da CABOMETYX.

Fare riferimento al foglio illustrativo di nivolumab per comprendere l'uso di questo medicinale. Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chiedi al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Qualora si manifestino effetti indesiderati, il medico potrebbe indicarle di assumere CABOMETYX a una dose inferiore. Il medico potrebbe anche prescrivere altri medicinali per aiutarla a controllare gli effetti indesiderati.

Informi immediatamente il medico se si manifesta uno degli effetti indesiderati elencati di seguito, poiché potrebbe aver bisogno di cure mediche urgenti:

- Sintomi come dolore addominale, nausea (sensazione di malessere), vomito, stitichezza o febbre. Tali sintomi possono essere indicativi di una perforazione gastrointestinale, un foro che si forma nello stomaco o nell'intestino che potrebbe mettere a rischio la sua vita. La perforazione gastrointestinale è comune (può interessare fino a 1 persona su 10).
- Sanguinamento grave o incontrollabile con sintomi quali: vomitare sangue, feci nere, sangue nelle urine, mal di testa, tosse con sangue. È comune (può interessare fino a 1 persona su 10).
- Sensazione di sonnolenza, confusione o perdita di coscienza. Questo può essere dovuto a problemi epatici, che sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10).
- Gonfiore, o respiro corto. Sono molto comuni (possono interessare più di una persona su 10).
- Ferite che non si rimarginano. Non è comune (può interessare 1 persona su 100).

- Convulsioni, mal di testa, stato confusionale o difficoltà di concentrazione. Tali sintomi possono essere indicativi di una condizione denominata sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). La PRES è tra gli effetti indesiderati non comuni (può interessare 1 persona su 100).
- Dolore alla bocca, ai denti e/o alla mandibola/mascella, gonfiore o piaghe all'interno della bocca, intorpidimento o sensazione di pesantezza della mandibola/mascella o allentamento di un dente. Questi potrebbero essere segni di danno osseo nella mandibola/mascella (osteonecrosi). Non è comune (può interessare 1 persona su 100).

Altri effetti indesiderati con CABOMETYX da solo includono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Anemia (bassi livelli di globuli rossi che trasportano l'ossigeno), bassi livelli di piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagularsi)
- Ridotta attività tiroidea; i sintomi possono includere stanchezza, aumento di peso, stitichezza, sensazione di freddo e pelle secca
- Diminuzione dell'appetito, alterazione del senso del gusto
- Diminuzione della quantità di magnesio o potassio nel sangue
- Diminuzione della quantità di albumina nel sangue (che trasporta sostanze come ormoni, farmaci ed enzimi in tutto l'organismo)
- Mal di testa, vertigini
- Pressione del sangue elevata (ipertensione)
- Sanguinamenti
- Difficoltà a parlare, raucedine (disfonia), tosse e mancanza di respiro
- Disturbi di stomaco, inclusi diarrea, nausea, vomito, stitichezza, indigestione e dolore addominale
- Rossore, gonfiore o dolore alla bocca o alla gola (stomatite)
- Eruzione cutanea a volte con vesciche, prurito, dolore alle mani o alle piante dei piedi, eritema
- Dolore a braccia, mani, gambe o piedi
- Sensazione di stanchezza o debolezza, infiammazione della mucosa orale e gastrointestinale, gonfiore alle gambe e alle braccia
- Perdita di peso
- Esami di laboratorio di funzionalità del fegato anormali (aumento degli enzimi epatici aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi)

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Ascesso (accumulo di pus accompagnato da gonfiore e infiammazione)
- Basso livello di globuli bianchi (che sono importanti per combattere le infezioni)
- Disidratazione
- Diminuzione dei livelli di fosfato, sodio e calcio nel sangue
- Aumento del livello di potassio nel sangue
- Aumento del livello di bilirubina, prodotto di scarto, nel sangue (che può causare ittero/pelle o occhi gialli)
- Livelli elevati (iperglicemia) o bassi (ipoglicemia) di zucchero nel sangue
- Infiammazione dei nervi (che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore alle braccia e alle gambe)
- Ronzio nelle orecchie (tinnito)
- Coaguli di sangue nelle vene
- Coaguli di sangue nei polmoni
- Infiammazione del pancreas, ferita dolorosa o anomala cicatrizzazione dei tessuti del corpo (fistola), malattia da reflusso gastro-esofageo (risalita di acido dello stomaco), emorroidi, bocca secca e dolore alla bocca, difficoltà a deglutire
- Forte prurito della pelle, alopecia (perdita e assottigliamento dei capelli), pelle secca, acne, cambiamento del colore dei capelli, ispessimento dello strato esterno della pelle, arrossamento della pelle
- Spasmi muscolari, dolore alle articolazioni
- Proteine nelle urine (osservate negli esami di laboratorio)

- Esami di laboratorio di funzionalità del fegato anormali (aumento degli enzimi del fegato fosfatasi alcalina e gamma-glutamyl-transferasi nel sangue)
- Esami di laboratorio di funzionalità renale anormali (aumento della quantità di creatinina nel sangue)
- Aumento del livello dell'enzima che scompone i grassi (lipasi) e dell'enzima che scompone l'amido (amilasi).
- Aumento dei livelli di colesterolo o trigliceridi nel sangue
- Infezione ai polmoni (infezione polmonare)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Convulsioni, ictus
- Elevata pressione sanguigna
- Coaguli di sangue nelle arterie
- Diminuzione del flusso di bile dal fegato
- Sensazione di bruciore o dolore alla lingua (glossodinia)
- Attacco cardiaco
- Coagulo/ embolo che ha viaggiato attraverso le arterie ed è rimasto bloccato
- Polmone collassato con aria intrappolata nello spazio tra il polmone e il torace, che spesso causa fiato corto (pneumotorace)

Non noti (non nota la percentuale di persone colpite)

- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose).
- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle (vasculite cutanea)

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati **con CABOMETYX in associazione con nivolumab**:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Infezioni del tratto respiratorio superiore
- Ridotta attività tiroidea; i sintomi possono includere stanchezza, aumento di peso, stitichezza, sensazione di freddo e pelle secca
- Aumento dell'attività tiroidea; i sintomi possono includere battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di peso
- Diminuzione dell'appetito, alterazione del senso del gusto
- Mal di testa, vertigini
- Pressione del sangue elevata (ipertensione)
- Difficoltà a parlare, raucedine (disfonia), tosse e mancanza di respiro
- Disturbi allo stomaco, inclusi diarrea, nausea, vomito, indigestione, dolore addominale e stitichezza
- Rossore, gonfiore o dolore alla bocca o alla gola (stomatite)
- Eruzione cutanea a volte con vesciche, prurito, dolore alle mani o alle piante dei piedi, eritema o intenso prurito della pelle
- Dolore alle articolazioni (artralgia), spasmi muscolari, debolezza muscolare e dolori muscolari
- Proteine nelle urine (osservate nel test)
- Sensazione di stanchezza o debolezza, febbre ed edema (gonfiore)
- Anomalie degli esami di laboratorio di funzionalità epatica (aumento dei livelli degli enzimi epatici aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi o fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dei livelli ematici del prodotto di scarto bilirubina)
- Anomalie degli esami di laboratorio di funzionalità renale (aumento dei livelli di creatinina nel sangue)
- Livelli di zucchero nel sangue alti (iperglicemia) o bassi (ipoglicemia)
- Anemia (bassi livelli di globuli rossi che trasportano ossigeno), bassi livelli di globuli bianchi (che sono importanti per combattere le infezioni), bassi livelli di piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagulare)

- Un aumento del livello dell'enzima che scompone i grassi (lipasi) e dell'enzima che scompone l'amido (amilasi)
- Diminuzione del livello di fosfato
- Aumento o diminuzione del potassio
- Diminuzione o aumento dei livelli ematici di calcio, magnesio o sodio
- Diminuzione del peso corporeo

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Grave infezione polmonare (polmonite)
- Aumento di alcuni globuli bianchi chiamati eosinofili
- Reazione allergica (inclusa reazione anafilattica)
- Diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (ghiandole situate sopra i reni)
- Disidratazione
- Infiammazione dei nervi (che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore alle braccia e alle gambe)
- Ronzio nelle orecchie (tinnito)
- Secchezza degli occhi e visione offuscata
- Cambiamenti nel ritmo o nella frequenza del battito cardiaco, battito cardiaco accelerato
- Coaguli di sangue nei vasi sanguigni
- Infiammazione dei polmoni (polmonite, caratterizzata da tosse e difficoltà respiratorie), coaguli di sangue nei polmoni, liquido intorno ai polmoni
- Sanguinamento dal naso
- Infiammazione del colon (colite), bocca secca, dolore alla bocca, infiammazione dello stomaco (gastrite) ed emorroidi (emorroidi)
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Pelle secca e arrossamento della pelle
- Alopecia (perdita e diradamento dei capelli), cambiamento di colore dei capelli
- Infiammazione delle articolazioni (artrite)
- Insufficienza renale (inclusa la perdita improvvisa della funzione renale)
- Dolore, dolore toracico
- Aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue
- Aumento dei livelli di colesterolo nel sangue

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare 1 persona su 100)

- Reazioni allergiche correlate all'infusione del medicinale nivolumab
- Infiammazione della ghiandola pituitaria situata alla base del cervello (ipofisite), gonfiore della ghiandola tiroidea (tiroidite)
- Una temporanea infiammazione dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi alle estremità (sindrome di Guillain Barré); debolezza muscolare e stanchezza senza atrofia (sindrome miastenica)
- Infiammazione del cervello
- Infiammazione degli occhi (che causa dolore e arrossamento)
- Infiammazione del muscolo cardiaco
- Coagulo/embolo che ha viaggiato attraverso le arterie ed è rimasto bloccato
- Infiammazione del pancreas (pancreatite), perforazione intestinale, sensazione di bruciore o dolore alla lingua (glossodinia)
- Malattia della pelle con macchie ispessite di pelle rossa, spesso con squame argentee (psoriasi)
- Orticaria (eruzione cutanea pruriginosa)
- Debolezza per dolorabilità muscolare, non causata dall'esercizio fisico (miopatia), danno osseo nella mascella, lacrimazione dolorosa o connessione anormale dei tessuti del corpo (fistola)
- Infiammazione dei reni

- Polmone collassato con aria intrappolata nello spazio tra il polmone e il torace, che spesso causa fiato corto (pneumotorace)

Non noti (non nota la percentuale di persone colpite)

- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle (vasculite cutanea)
- Progressiva distruzione e perdita dei dotti biliari intraepatici e ittero

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare CABOMETYX

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene CABOMETYX

Il principio attivo è cabozantinib (S)-malato.

CABOMETYX 20 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene cabozantinib (S)-malato equivalente a 20 mg di cabozantinib.

CABOMETYX 40 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene cabozantinib (S)-malato equivalente a 40 mg di cabozantinib.

CABOMETYX 60 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene cabozantinib (S)-malato equivalente a 60 mg di cabozantinib.

Gli altri componenti sono:

- **Contenuto delle compresse:** cellulosa microcristallina, lattosio anidro, idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, stearato di magnesio (vedere paragrafo 2 per il contenuto di lattosio)
- **Film di rivestimento:** ipromellosa, diossido di titanio (E171), triacetina, ossido di ferro giallo (E172)

Descrizione dell'aspetto di CABOMETYX e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di CABOMETYX 20 mg sono gialle, rotonde, senza linee di incisione e con la dicitura "XL" impressa su un lato e il numero "20" impresso sull'altro lato.

Le compresse rivestite con film di CABOMETYX 40 mg sono gialle, di forma triangolare, senza linee di incisione e con la dicitura "XL" impressa su un lato e il numero "40" impresso sull'altro lato.

Le compresse rivestite con film di CABOMETYX 60 mg sono gialle, di forma ovale, senza linee di incisione e con la dicitura "XL" impressa su un lato e il numero "60" impresso sull'altro lato.

CABOMETYX è disponibile in confezioni contenenti un flacone in plastica da 30 compresse rivestite con film. Il flacone contiene tre filtri essiccanti in gel di silice e una spirale di poliestere per evitare di danneggiare le compresse rivestite con film. Conservare i contenitori dei filtri essiccanti e la spirale di poliestere nel flacone e non ingerire i filtri essiccanti.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

Produttore

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu,
Francia

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh, Germania

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

България,

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o. Olbrachtova 2006/9,
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Nederland

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

Tel.: +49 89 2620 432 89

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o. Al. Jana Pawła II 29
Tel.: + 48 22 653 68 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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