ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
COMETRIQ 80 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg ou 80 mg cabozantinib.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

As cápsulas são cinzentas com “XL184 20mg” impresso a preto no corpo da cápsula. A cápsula contém um pó branco a esbranquiçado.

As cápsulas são laranja com “XL184 80mg” impresso a preto no corpo da cápsula. A cápsula contém um pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

COMETRIQ é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma medular da tiroide, progressivo, não ressecável, localmente avançado ou metastático.

Nos doentes cujo estado para a mutação do gene (RET) rearranjado durante transfecção, é desconhecido ou negativo, deve considerar-se a possibilidade de um menor benefício antes de ser tomada uma decisão de tratamento individual (ver informação importante na secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapia com COMETRIQ deve ser iniciada por um médico com experiência na administração de medicamentos anticancerígenos.

Posologia
As cápsulas de COMETRIQ (cabozantinib) e os comprimidos de CABOMETYX (cabozantinib) não são bioequivalentes e não devem ser utilizados em substituição um do outro (ver secção 5.2).
A dose recomendada de COMETRIQ é de 140 mg uma vez por dia, tomada como uma cápsula laranja de 80 mg e três cápsulas cinzentas de 20 mg. O tratamento deve continuar até que o doente deixe de beneficiar clinicamente da terapia ou se ocorrer uma toxicidade inaceitável.

Deve esperar-se que uma maioria de doentes tratados como COMETRIQ precise de um ou mais ajustamentos de dose (redução e/ou interrupção) devido a toxicidade. Assim, devem controlar-se de perto os doentes durante as primeiras oito semanas de terapia (ver secção 4.4).

O tratamento de suspeita de reações adversas ao medicamento pode precisar ser suspenso, temporariamente, e/ou reduzir a dose da terapia de COMETRIQ. Quando for necessário reduzir a dose, recomenda-se uma redução para 100 mg, por dia, tomada como uma cápsula cor de laranja de 80 mg e uma cápsula cinzenta de 20 mg, e depois para 60 mg por dia, tomada como três cápsulas cinzentas de 20 mg.

Recomendam-se interrupções de dose para o tratamento de CTCAE de nível 3 ou toxicidades superiores ou toxicidades intoleráveis de nível 2.

Recomendam-se reduções de dose para acontecimentos que, se persistirem, podem tornar-se graves ou intoleráveis.

Como a maioria das reações pode ocorrer logo no início do tratamento, o médico deve seguir o doente de perto durante as primeiras oito semanas de tratamento para determinar se as modificações de dose são necessárias. As reações que geralmente ocorrem logo no início incluem hipocalcemia, hipocaliemia, trombocitopenia, hipertensão, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), e reações gastrointestinais (GI) (abdominal ou dor na boca, inflamação da mucosa, prisão de ventre, diarreia, vómitos).

A ocorrência de algumas reações adversas graves (como a fístula GI) pode depender da dose cumulativa e pode apresentar-se em fases posteriores do tratamento.

Se um doente falhar uma dose, a dose em falta não deve ser tomada se estiver a menos de 12 horas da próxima dose.

Medicamentos concomitantes
Medicamentos concomitantes que sejam fortes inibidores de CYP3A4 devem ser usados com cuidado, devendo evitar-se a utilização crónica de medicamentos concomitantes que sejam fortes indutores de CYP3A4 (ver secção 4.4 e 4.5).

Deve ser considerada a seleção de um medicamento concomitante alternativo sem, ou com um mínimo, potencial para induzir ou inibir CYP3A4.

Doentes idosos
Não se recomenda um ajuste específico de dose para o uso de cabozantinib em pessoas idosas ($\geq$ 65 anos). No entanto, tem-se observado uma tendência para uma maior taxa de efeitos adversos graves em pessoas com idade igual ou superior a 75 anos.

Raça
Há pouca experiência com cabozantinib em doentes que não sejam brancos.

Compromisso renal
Cabozantinib deve ser usado com cuidado em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Cabozantinib não é recomendado para usar em doentes com compromisso renal grave, pois ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia nesta população.

Compromisso hepático
Em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado, a dose recomendada de cabozantinib é 60 mg uma vez por dia. Recomenda-se uma monitorização cuidada da segurança global nestes doentes (ver secção 5.2), uma vez que pode ser necessário um ajuste de dose ou suspensão do medicamento. Cabozantinib não é recomendado para usar em doentes com compromisso hepático grave, pois ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia nesta população.

Doentes com cardiopatias
Há dados limitados em doentes com cardiopatias. Não se podem fazer recomendações específicas de dosagem.

População pediátrica
A segurança e eficácia de cabozantinib em crianças com idades inferiores a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração
O COMETRIQ destina-se a administração oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras e não abertas. Os doentes devem receber instruções para não comerem pelo menos 2 horas antes e até 1 hora depois de tomarem COMETRIQ.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reduções e interrupções de dose ocorreram respetivamente em 79% e 72% de doentes tratados com cabozantinib no estudo clínico principal. Foram necessárias duas reduções de dose em 41% de doentes. O tempo médio da primeira redução de dose foi de 43 dias e a primeira interrupção de dose foi de 33 dias. Recomenda-se assim um controlo próximo dos doentes durante as primeiras oito semanas de terapia (ver seção 4.2).

Hepatotoxicidade
Foram observadas com frequência alterações nos testes da função hepática (aumentos da alanina-aminotransferase (ALT), aspartato-aminotransferase (AST) e bilirrubina) em doentes tratados com cabozantinib. Recomenda-se efetuar testes da função hepática (ALT, AST e bilirrubina) antes de se iniciar o tratamento com cabozantinib e monitorizá-los de perto durante o tratamento. Em doentes com agravamento dos testes da função hepática considerado relacionado com o tratamento com cabozantinib (i.e. onde não seja evidente uma causa alternativa), a dose deverá ser reduzida ou o tratamento interrompido de acordo com as reomendações da secção 4.2.

Perfurações, fístulas e abcessos intra-abdominais
Observaram-se graves perfurações e fístulas do trato gastrointestinal (GI), por vezes fatais, e abcessos intra-abdominais com cabozantinib. Os doentes submetidos a radioterapia recente, que sofram de doença inflamatória do intestino (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerosa, peritonite, ou diverticulite), com infiltração tumoral da traqueia, brônquios ou esófago, que sofram de complicações de cirurgias gastrointestinais prévias (particularmente quando associadas a uma cicatrização retardada ou incompleta), ou se sofrerem de complicações de radioterapia anterior para a cavidade torácica (incluindo o mediastino) devem ser avaliados cuidadosamente antes de iniciar terapia de cabozantinib e posteriormente devem ser controlados de perto para sintomas de perfurações e fístulas. Deve excluir-se a fístula não gastrointestinal conforme adequado nos casos do início de mucosite após o começo da terapia. Cabozantinib deve ser interrompido em doentes que sofrerem de uma perfuração GI ou de uma fístula seja ou não gastrointestinal.

Fenómenos tromboembólicos
Observaram-se fenómenos tromboembólicos venosos, incluindo embolismo pulmonar e reações de tromboembolismo arterial com cabozantinib, por vezes fatais. Cabozantinib deve ser usado com cuidado em doentes que estão em risco ou que possuem antecedentes destas reações. Cabozantinib deve ser interrompido em doentes que desenvolvem enfartes agudos do miocárdio ou qualquer outra complicação tromboembólica arterial significativa.

Hemorragia
Observou-se hemorragia severa com cabozantinib, por vezes fatal. Os doentes com evidência de envolvimento da traqueia ou dos brônquios por tumor ou uma história de hemoptise anterior ao início do tratamento devem ser avaliados cuidadosamente antes de iniciar a terapia de cabozantinib. Cabozantinib não deve ser administrado a doentes com hemorragia grave ou hemoptise recente.

Aneurismas e disseções arteriais
A utilização de inibidores da via do VEGF em doentes com ou sem hipertensão pode promover a formação de aneurismas e/ou disseções arteriais. Antes de iniciar cabozantinib, este risco deverá ser

cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, tais como hipertensão ou historial de aneurisma.

Distúrbios gastrointestinais (GI)
Algumas das reações adversas GI reportadas com maior frequência foram diarreia, náuseas/vómitos, diminuição do apetite e estomatite/dor oral (ver secção 4.8). Deve ser instituído um controlo médico imediato, incluindo medidas de suporte com antieméticos, antidiarreicos ou antiácidos de forma a prevenir uma desidratação, desequilíbrios eletrolíticos e perda de peso. Deve-se considerar uma interrupção ou redução da dose de cabozantinib, ou a sua descontinuação permanente, em caso de reações adversas GI significativas persistentes ou recorrentes (ver secção 4.2).

Complicações das lesões
Observaram-se complicações das lesões com cabozantinib. O tratamento de cabozantinib deve ser suspenso pelo menos 28 dias antes da cirurgia marcada, incluindo cirurgia dentária ou procedimentos dentários invasivos, se possível. A decisão para continuar a terapia de cabozantinib após cirurgia deve basear-se no juízo clínico adequado para a cicatrização. Cabozantinib deve ser interrompido em doentes com complicações de cicatrização das lesões a precisarem de intervenção médica.

Hipertensão
Observou-se hipertensão, incluindo crise hipertensiva, com cabozantinib. A tensão arterial deverá estar bem controlada antes de se iniciar o tratamento com cabozantinib. Após início do tratamento com cabozantinib, a tensão arterial deverá ser monitorizada inicialmente e de forma regular e tratada conforme necessário com terapêutica anti-hipertensora. No caso de hipertensão persistente apesar do uso de anti-hipertensores, o tratamento com cabozantinib deve ser interrompido até controlo da tensão arterial, após o qual se poderá retomar o cabozantinib com uma dose reduzida. Deve suspender-se o cabozantinib se a hipertensão for grave e persistente apesar da terapêutica anti-hipertensora e da redução da dose de cabozantinib. Em caso de crise hipertensiva, deve suspender-se o cabozantinib.

Osteonecrose
Observaram-se acontecimentos de osteonecrose do maxilar (ONM) com cabozantinib. Deve ser feito um exame oral antes do início de cabozantinib e depois, periodicamente, durante a terapia com cabozantinib. Os doentes devem ser aconselhados no que se refere à prática de higiene oral. O tratamento de cabozantinib deve acontecer pelo menos 28 dias antes da cirurgia dentária ou procedimentos dentários invasivos agendados, se possível. Deve ter-se cuidado ao usar em doentes a receberem agentes associados com ONM, como bifosfonatos. Suspenda cabozantinib em doentes que sofrem de ONM.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
Observou-se síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP) com cabozantinib. Quando a SEPP é grave, deve considerar-se a suspensão do tratamento. Cabozantinib deve recomeçar com uma dose inferior quando SEPP for resolvido para grau 1.

Proteinúria
Observou-se proteinúria com cabozantinib. As proteínas na urina devem ser controladas regularmente durante o tratamento de cabozantinib. Cabozantinib deve ser interrompido em doentes que desenvolvem síndrome nefrótica.

Síndrome de encefalopatia reversível posterior
Observou-se Síndrome de Encefalopatia Reversível Posterior (PRES – *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) com cabozantinib. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer doente que revele múltiplos sintomas, incluindo convulsões, cefaleias, distúrbios visuais, confusão ou função mental alterada. O tratamento de cabozantinib deve ser interrompido em doentes com PRES.

Prolongamento do intervalo QT
Cabozantinib deve ser usado com cuidado em doentes com história de prolongamento do intervalo QT, que estão a tomar antiarrítmicos, doentes com doença cardíaca relevante prévia, bradicardia ou alterações eletrolíticas. Quando se usa cabozantinib, deve considerar-se o controlo periódico com

tratamento contínuo de ECG e eletrólitos (cálcio, potássio e magnésio plasmáticos). O tratamento concomitante com inibidores fortes de CYP3A4, pode aumentar as concentrações plasmáticas de cabozantinib, devendo ser usado com cuidado.

Indutores e inibidores CYP3A4
Cabozantinib é um substrato CYP3A4. A administração simultânea de cabozantinib com o forte inibidor CYP3A4 cetoconozol resultou num aumento da exposição plasmática de cabozantinib. É necessário cuidado quando se administra cabozantinib com agentes que são fortes inibidores de CYP3A4. A administração concorrente de cabozantinib com o indutor forte CYP3A4 rifampicina resultou em menor exposição plasmática a cabozantinib. Deve evitar-se portanto a administração crónica de agentes que são fortes indutores CYP3A4 com cabozantinib. (Ver secção 4.2 e 4.5)

Substratos da glicoproteína-P
Cabozantinib era um inibidor (CI50 = 7,0 μM), mas não um substrato, de glicoproteína-P (P gp) de atividades de transporte num sistema de ensaio bidirecional usando células MDCK-MDR1. Portanto, cabozantinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de substratos co-administrados de P-gp. Os participantes devem ser avisados no que se refere à toma de um substrato P-gp (por exemplo, fexofenadina, aliscireno, ambrisentano, etexilato dabigatran, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptan) enquanto recebem cabozantinib.

Inibidores de Proteína Resistente a Multifármacos MRP2
A administração de inibidores MRP2 pode levar a aumento das concentrações plasmáticas de cabozantinib. Portanto, o uso concomitante de inibidores MRP2 (por exemplo, ciclosporina, efavirenz, emtricitabina) deve ser feito com cuidado.

Excipiente
Sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre cabozantinib

Inibidores e indutores CYP3A4
A administração do forte inibidor CYP3A4 cetoconazole (400 mg por dia durante 27 dias) a voluntários saudáveis diminuiu a depuração de cabozantinib (em 29%) e aumentou a exposição da dose única de cabozantinib plasmática (AUC) em 38%. Portanto a coadministração de fortes inibidores CYP3A4 (por exemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, sumo de toranja) com cabozantinib deve ser considerada com cuidado.

A administração do forte indutor CYP3A4 rifampicina (600 mg por dia durante 31 dias) a voluntários saudáveis aumentou a depuração de cabozantinib (4,3-vezes) e diminuiu a exposição da dose única de cabozantinib plasmática (AUC) por 77%. Deve portanto evitar-se a co-administração crónica de fortes indutores CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou preparações de plantas contendo erva de S. João *[Hypericum perforatum]*) com cabozantinib.

Agentes modificadores do pH gástrico
A coadministração do inibidor da bomba de protões (PPI) esomeprazol (40 mg diariamente durante 6 dias) com uma dose única de 100 mg cabozantinib, em voluntários saudáveis, não resultou em efeito clinicamente significativo sobre a exposição plasmática de cabozantinib (AUC). Não é necessário qualquer ajuste de dose quando os agentes modificadores do pH gástrico (ou seja, PPIs, antagonistas dos receptores H2 e antiácidos) são coadministrados com cabozantinib.

Inibidores de Proteína Resistente a Multifármacos MRP2
Dados *in vitro* demonstram que cabozantinib é um substrato de MRP2. Portanto, a administração de inibidores de MRP2 pode levar a aumento em concentrações plasmáticas de cabozantinib.

Agentes sequestradores de sais biliares
Agentes sequestradores de sais biliares como a colestiramina e colestagel podem interagir com cabozantinib e podem ter impacto na absorção (ou reabsorção) resultando em exposição potencialmente reduzida (ver secção 5.2). Desconhece-se o significado clínico destas interações em potencial.

Efeito de cabozantinib sobre outros medicamentos
Não foi investigado o efeito de cabozantinib sobre a farmacocinética de esteroides contracetivos. Como não se pode garantir a inalteração do efeito contracetivo, recomenda-se um método adicional de contracepção como um método de barreira.
Devido aos elevados níveis de ligação do cabozantinib às proteínas plasmáticas (secção 5.2), é possível uma interação com a varfarina por deslocação das proteínas plasmáticas. No caso desta associação, os valores de INR devem ser monitorizados.

Substratos da glicoproteína-P
Cabozantinib era um inibidor (IC_{50} = 7,0 μM), mas não um substrato, de atividades de transporte P-gp num sistema de ensaio bidirecional usando células MDCK-MDR1. Portanto, cabozantinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de substratos co-administrados de P-gp. Os participantes devem ser avisados no que se refere ao substrato P-gp (por exemplo, fexofenadina, aliscireno, ambrisentano, etexilato dabigatran, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptan) enquanto recebem cabozantinib.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres
As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidarem enquanto tomarem cabozantinib. As companheiras de doentes masculinos a tomarem cabozantinib também devem evitar engravidar. Devem ser usados métodos contracetivos eficazes por doentes masculinos e femininos e os seus companheiros durante a terapia, e durante pelo menos 4 meses após completarem a terapia. Como, possivelmente, os contracetivos orais não podem ser considerados como “métodos efetivos de contraceção”, devem ser usados em conjunto com outro método, como um método de barreira (ver secção 4.5).

Gravidez
Não há estudos em mulheres grávidas usando cabozantinib. Estudos em animais mostraram efeitos embriofetais e teratogénicos (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para seres humanos. Cabozantinib não deve ser usado durante a gravidez a menos que a condição clínica da mulher precise de tratamento com cabozantinib.

Amamentação
Desconhece-se se cabozantinib e/ou os seus metabólitos são excretados no leite humano. Dado o potencial para lesar o bebé, as mães devem suspender a amamentação durante o tratamento com cabozantinib, e durante pelo menos 4 meses após completarem a terapia.

Fertilidade
Não há dados sobre a fertilidade humana. Baseado em resultados de segurança não-clínica, a fertilidade masculina e feminina pode ser afetada pelo tratamento com cabozantinib (ver secção 5.3). Devem aconselhar-se tanto homens como mulheres a procurarem aconselhamento e considerar preservação da fertilidade antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de cabozantinib sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas são reduzidos. Reações adversas tais como fadiga e fraqueza foram associadas com cabozantinib. Portanto, recomenda-se cuidado ao conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil da segurança
As reações adversas graves, mais frequentes, associadas com cabozantinib são pneumonia, inflamação da mucosa, hipocalcemia, disfagia, desidratação, embolia pulmonar, e hipertensão. As reações adversas, mais frequentes, de qualquer nível (verificadas em pelo menos 20% de doentes) incluem diarreia, SEPP, diminuição de peso, diminuição do apetite, náuseas, fadiga, disgeusia, alterações da cor de cabelo, hipertensão, estomatite, prisão de ventre, vómitos, inflamação da mucosa, astenia, e disfonia.

As anomalias laboratoriais mais frequentes foram um aumento de aspartato aminotransferase (AST), aumento de alanina aminotransferase (ALT), aumento de fosfatase alcalina (ALP), linfopenia, hipocalcemia, neutropenia, trombocitopenia, hipofosfatemia, hiperbilirrubinemia, hipomagnesemia e hipocalemia.

Lista tabelada de reações adversas
As reações adversas são descritas no Quadro 1 de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA e categorias de frequência. As frequências baseiam-se em todos os níveis e definem-se como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, apresentam-se reações adversas em ordem decrescente de gravidade.

Quadro 1: Reações adversas relatadas com cabozantinib

Infeções e infestações	
Frequente	abcesso[*] (incluindo visceral, pele, dentes), pneumonia, foliculite, infeção fúngica (incluindo pele, oral, genital)
Pouco frequente	aspergiloma
Doenças endócrinas	
Frequente	Hipotiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequente	diminuição do apetite, hipocalcemia[c], hipocalemia[c], hipomagnesemia[c]
Frequente	desidratação[*], hipoalbuminemia[c], hiperbilirrubinemia[d], hipofosfatemia[c]
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequente	ansiedade, depressão, estado de confusão
Pouco frequente	sonhos anómalos, delírio
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequente	disgeusia, cefaleia, tontura
Frequente	acidente vascular cerebral[*], neuropatia periférica, parestesia, ageusia, tremor
Pouco frequente	ataxia, alterações da atenção, encefalopatia hepática, perda de consciência, disfunção da fala, síndrome de encefalopatia reversível posterior[*]
Afeções oculares	
Frequente	visão turva
Pouco frequente	catarata, conjuntivite
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequente	dor de ouvido, zumbido
Pouco frequente	Hipoacusia
Cardiopatias	
Frequente	fibrilhação atrial
Pouco frequente	angina pectoris, taquicardia supraventricular

Infeções e infestações	
Desconhecido	enfarte do miocárdio
Vasculopatias	
Muito frequente	hipertensão[*f]
Frequente	hipotensão[g], trombose venosa profunda[*], trombose venosa[*], trombose arterial[*], palidez, frio periférico
Pouco frequente	crise hipertensiva [h], embolismo arterial
Desconhecido	aneurismas e disseções arteriais
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequente	disfonia, dor da orofaringe
Frequente	fístula não gastrointestinal[*] (incluindo traqueia, pneumomediastino, traqueo-esofágica), embolia pulmonar[*], hemorragia do trato respiratório[*] (incluindo pulmonar, brônquico, traqueia), pneumonia por aspiração
Pouco frequente	atelectasia, edema faríngeo, pneumonite, pneumotórax
Doenças gastrointestinais	
Muito frequente	diarreia[*], náuseas[*], estomatite, prisão de ventre, vómitos[*], dor abdominal[c], dispepsia, disfagia, glossodinia
Frequente	perfuração gastrointestinal[*], fístula gastrointestinal[*], hemorragia gastrointestinal[*], pancreatite, hemorroidas, fissura anal, inflamação anal, queilite
Pouco frequente	Esofagite
Afeções hepatobiliares	
Frequente	Colelitíase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequente	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar[*], alterações da cor de cabelo, erupção na pele, pele seca, alopecia, eritema
Frequente	hiperqueratose, acne, bolha, crescimento anormal do cabelo, exfoliação da pele, hipopigmentação da pele
Pouco frequente	úlcera da pele, telangiectasia
Desconhecido	vasculite cutânea
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequente	artralgia, espasmos musculares, dor nas extremidades
Frequente	dor musculosquelética no peito, osteonecrose do maxilar[*]
Pouco frequente	Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias	
Frequente	proteinúria[*], disúria, hematúria
Pouco frequente	insuficiência renal aguda
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequente	amenorreia, hemorragia vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequente	fadiga, inflamação da mucosa, astenia
Frequente	alteração na cicatrização de lesões[*], arrepios, edema da face
Pouco frequente	quisto, dor facial, edema localizado
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequente	diminuição de peso, aumento de ALT, AST e ALP plasmáticas, aumento de LDH sanguíneo, aumento de TSH sanguíneo[*d], trombocitopenia[a]
Frequente	aumento de creatinina sanguínea, linfopenia[a], neutropenia[a], aumento da lipase
Pouco frequente	redução do tempo de tromboplastina parcial ativada, aumento da contagem de eosinófilos[b], aumento da contagem de plaquetas[b]

[*]Ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas para posterior caracterização.

Os seguintes termos foram combinados para se conseguir uma classificação apropriada da frequência:

[a] Redução dos parâmetros sanguíneos: Linfopenia e redução da contagem de linfócitos; Neutropenia e redução da contagem de neutrófilos; Trombocitopenia e redução da contagem de plaquetas.

[b] Aumento dos parâmetros sanguíneos: Aumento da contagem de eosinófilos e eosinofilia; Aumento da contagem de plaquetas e trombocitose

[c] Redução dos parâmetros bioquímicos: Hipoalbuminemia e redução da albumina sanguínea; Hipocalcemia e redução do cálcio sanguíneo; Hipocalemia e redução do potássio sanguíneo; Hipomagnesemia e redução do magnésio sanguíneo; Hipofosfatemia e redução do fósforo sanguíneo.
[d] Aumento dos parâmetros bioquímicos: Hiperbilirrubinemia e aumento da bilirrubina sanguínea; Hipotiroidismo e aumento da hormona estimulante da tiroide sanguínea.
[e] Dor abdominal, desconforto abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior
[f] Hipertensão e aumento da pressão arterial.
[g] Hipotensão e redução da pressão arterial.
[h] Não foi notificada crise hipertensiva nos ensaios clínicos com Cometriq; a frequência é baseada no conjunto de dados de cabozantinib (incluindo dados dos comprimidos de Cabometyx 60 mg).

Descrição de reações adversas selecionadas
Observou-se um valor da hormona estimulante da tiroide (TSH) acima do normal após a primeira dose em 57% de doentes em cabozantinib *versus* 19% de doentes em placebo (independentemente dos valores da linha de base). Noventa e dois porcento de doentes no ramo de cabozantinib tiveram uma tiroidectomia anterior, e 89% tomavam hormonas da tiroide antes da primeira dose.

Observou-se um aumento nos valores iniciais do intervalo QT corrigido por Fridericia (QTcF) de 10 – 15 ms no 29º dia (mas não no 1º dia) após o início do tratamento de cabozantinib (a uma dose de 140 mg por dia) num estudo clínico controlado em doentes oncológicos (ver secção 4.4). Este efeito não está associado com uma alteração na morfologia da forma da onda cardíaca ou novos ritmos. Nenhum participante tratado a cabozantinib teve um QTcF >500 ms.

Ver secção 4.4 quanto a recomendações sobre a monitorização e controlo dos seguintes efeitos adversos: perfurações, fístulas e abcessos intra-abdominais, eventos tromboembólicos, hemorragia, aneurismas e disseções arteriais, distúrbios gastrointestinais, complicações de lesões, hipertensão, osteonecrose, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, proteinuria e síndrome de encefalopatia reversível posterior.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe um tratamento específico para a sobredosagem de cabozantinib e os possíveis sintomas de sobredosagem ainda não foram estabelecidos.

No caso de suspeita de sobredosagem, cabozantinib deve ser suspenso e implementados cuidados de suporte. Devem controlar-se os parâmetros clínicos e laboratoriais metabólicos, pelo menos semanalmente, ou como considerado clinicamente adequado para avaliar qualquer tendência possível de mudança. As reações adversas associadas com sobredosagem devem ser tratadas sintomaticamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico, inibidor da proteína quinase, Código ATC: L01EX07

Mecanismo de ação
Cabozantinib é uma pequena molécula que inibe múltiplos recetores da quinase tirosina (RTKs) implicado no crescimento tumoral e angiogénese, regeneração patológica do osso, e progressão metastática do cancro. Cabozantinib foi avaliado pela sua atividade inibidora contra uma variedade de quinases e foi identificado como um inibidor de MET (proteína recetor do fator de crescimento do

hepatócito) e recetores FCEV (fator de crescimento endotelial vascular). Além disso, cabozantinib inibe outras tirosinas quinases incluindo RET, o recetor GAS6 (AXL), o recetor do fator da célula geminal (KIT), e tirosina quinase-3 (FLT3) semelhante a Fms.

Efeitos farmacodinâmicos
Cabozantinib demonstrou uma inibição de crescimento do tumor relacionada com a dose, regressão do tumor, e/ou metástase inibida numa gama ampla de modelos tumorais pré-clínicos.

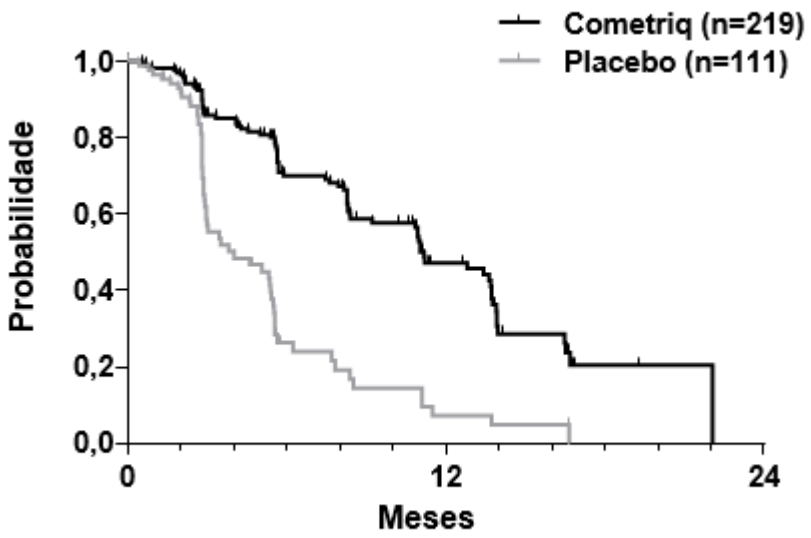
Observou-se eficácia com cabozantinib em doentes com cancro medular da tiroide com tipo selvagem ou mutante RET.

Dados clínicos em cancro medular da tiroide
Um estudo multicêntrico, randomizado, de dupla ocultação comparando cabozantinib (N = 219) com placebo (N = 111) foi realizado em doentes com cancro medular da tiroide metastático ou avançado, localmente, e evolução da doença documentada com radiografias dentro de 14 meses antes da entrada no estudo. O objetivo principal foi comparar a sobrevida sem evolução (SSE) em doentes a receberem cabozantinib versus doentes a receberem placebo. Os objetivos secundários foram comparar a taxa geral de resposta (TGR) e a sobrevida geral (SG). A revisão centralizada, independente, oculta dos dados de imagem foram usados na avaliação de SSE e TGR. Os doentes foram tratados até à evolução da doença ou toxicidade inaceitável.

O resultado da análise SSE, baseado na avaliação RECIST de revisão central, demonstrou uma diferença estatisticamente significativa na duração de SSE com cabozantinib versus placebo: a duração média foi de 11,2 meses para participantes na extensão cabozantinib versus 4,0 meses para participantes em extensão de placebo (taxa de risco estratificada [TR] = 0,28; 95% IC: 0,19, 0,40; p<0.0001; Figura 1). Os resultados em SSE foram consistentes em todos os valores iniciais e os subgrupos demográficos avaliados, incluindo terapia anterior com inibidores da quinase tirosina (que podem ter consistido de agentes visando vias associadas com anti-angiogénesis), Estado de mutação RET (incluindo participantes que se sabe não terem mutações RET documentadas), estado prévio anticancro ou radioterapia, ou a existência de metástases ósseas.

A TGR foi de 27,9% e 0% para participantes na extensão de cabozantinib e extensão de placebo, respetivamente (p<0,0001; Quadro 2). A duração média das respostas objetivas foi de 14,6 meses (95% IC: 11,1, 17,5) para participantes na extensão de cabozantinib.

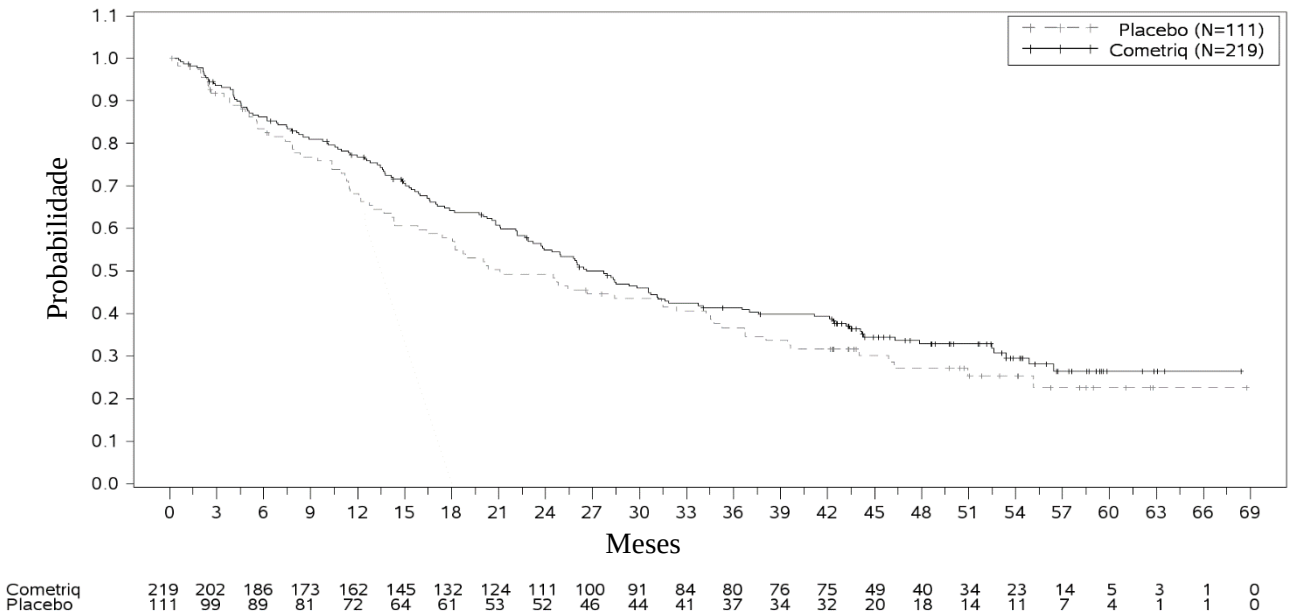
Figura 1: Curva de Kaplan Meier de sobrevida sem evolução



Número de participantes em risco								
Mês	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

A análise final da sobrevida geral foi realizada após a ocorrência de 218 eventos (mortes) e mostra uma tendência para aumento da sobrevida média de 5,5 meses na extensão de cabozantinib: média (meses) 26,6 cabozantinib vs. 21,1 placebo (Taxa de risco = 0,85 [95% IC: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida geral



Quadro 2: Resumo dos achados chave de eficácia

	Cabozantinib	**Placebo**
Sobrevida média sem evolução	11,2 meses	4,0 meses
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Sobrevida média geral	26,6 meses	21,1 meses
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Taxa de resposta geral[a] (95% IC)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Duração da resposta; média (95% IC)	14,6 meses (11,1, 17,5)	N/A
Taxa de controlo de doença[b] (95% IC)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Resposta da calcitonina[a]	47% (49/104)[c]	3% (1/40)[c]
Resposta CEA[a]	33% (47/143)[c]	2% (1/55)[c]

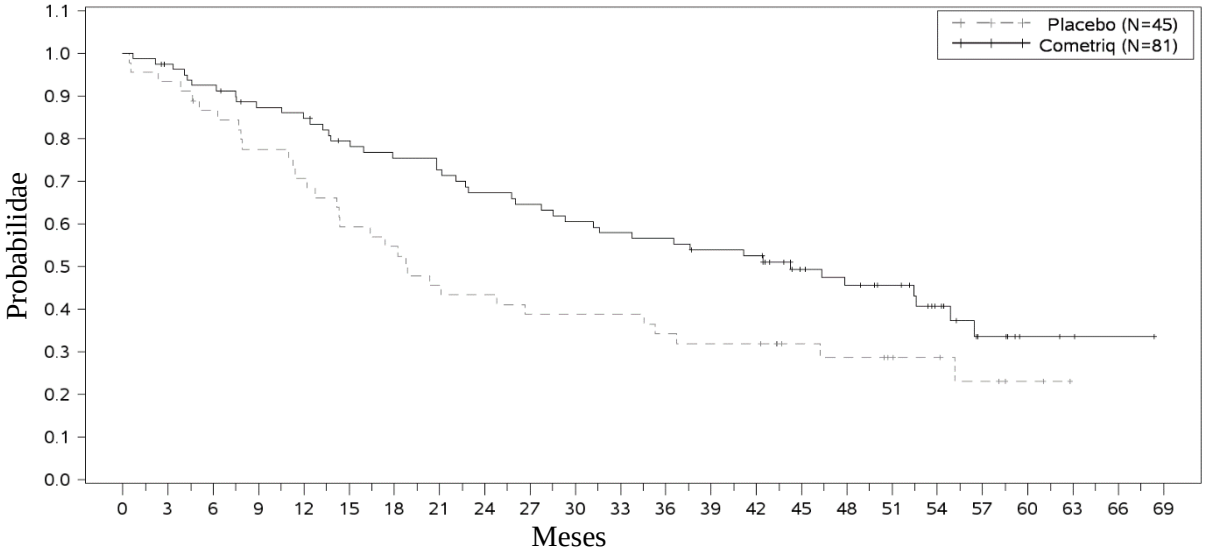
[a] Resposta = CR + PR
[b] Taxa de controlo de doença= SD+ TGR
[c] Inclui doentes que foram avaliados para a resposta

Estado de mutação RET
Dos 215 participantes com dados suficientes para determinar o estado mutacional, 78,6% (n=169) foram classificadas como mutação positiva *RET* (126 dos quais eram positivos para a mutação M918T), e 21,4% (n=46) foram classificados como uma mutação *RET* negativa. Para 115 participantes adicionais o estado de mutação *RET* não pode ser determinado ou não foi claro. Os três subgrupos demonstraram aumento de SSE na extensão do cabozantinib comparado com a extensão placebo (taxas de risco de 0,23, 0,53, e 0,30 para os subgrupos de mutação *RET* positiva, negativa, e desconhecida, respetivamente). As taxas de respostas objetivas medidas nestes subgrupos foram geralmente consistentes com os resultados de SSE, com os subgrupos da mutação *RET* positiva, negativa e desconhecida demonstrando taxas de resposta de tumores de 32%, 22%, e 25%, respetivamente.

Uma maior análise genética demonstrou que uma pequena proporção de doentes hospedava mutações somáticas de tumor em *HRAS*, *KRAS*, ou *NRAS*. Estes doentes (n=16) demonstram prolongamento significativo de SSE (taxa de risco 0,15) e uma taxa de resposta objetiva de 31%. Doentes com mutação *RET* negativa sem evidência de mutação RAS (n=33) demonstraram uma diminuição do benefício de SSE em cabozantinib (Taxa de risco de 0,87) e uma taxa de resposta inferior a 18% comparado com outros subgrupos mutacionais.

Observou-se uma melhoria significativa na sobrevida geral no subgrupo de doentes com mutação positiva de *RET* M918T (n=81/219 extensão de cabozantinib): 44,3 meses na extensão de cabozantinib vs. 18,9 meses na extensão placebo (taxa de risco = 0,60, p = 0,0255). Não houve melhoria da sobrevida geral em *RET* M918T negativos e subgrupos desconhecidos.

Figura 3: Análise da curva Kaplan-Meier de OS entre participantes com uma mutação *RET* M918T



Cometriq	81	77	73	67	65	59	56	54	50	48	45	43	42	39	38	27	24	21	14	7	3	2	1	0
Placebo	45	42	38	34	31	26	24	20	19	17	17	17	15	14	14	10	9	7	6	4	2	0	0	0

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com cabozantinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de tumores sólidos malignos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração oral de cabozantinib, as concentrações plasmáticas em pico de cabozantinib são atingidas entre 2 e 5 horas após a dose. Os perfis de concentração de plasma – tempo mostram um

segundo pico de absorção, aproximadamente 24 horas após a administração, sugerindo que cabozantinib pode passar por recirculação entero-hepática.

A repetição da dose diária de cabozantinib a 140 mg durante 19 dias resultou em aproximadamente 4 a 5 vezes a média da acumulação de cabozantinib (com base em AUC) comparada com uma administração de dose única; o estado estável é conseguido aproximadamente por volta do 15º dia.

Uma refeição rica em gordura aumentou moderadamente os valores de Cmax e AUC (41% e 57%, respetivamente) relativa a condições de jejum em voluntários saudáveis que receberam uma dose oral única de 140 mg. Não há informação sobre o efeito preciso da alimentação quando tomado 1 hora após a administração de cabozantinib.

Não se pode demonstrar a bioequivalência entre as formulações de cabozantinib em cápsulas e em comprimidos após uma dose única de 140 mg a indivíduos saudáveis. Foi observado um aumento de 19% da C_{max} da formulação em comprimidos (CABOMETYX) em comparação com a formulação em cápsulas (COMETRIQ). As AUCs foram idênticas entre as formulações de cabozantinib em comprimidos (CABOMETYX) e em cápsulas (COMETRIQ) (<10% de diferença).

Distribuição
Cabozantinib liga-se fortemente às proteínas *in vitro* no plasma humano (≥ 99,7%). Baseado no modelo de população-farmacocinética (PK), o volume de distribuição (V/F) é aproximadamente 349 L (SE: ± 2,73%). A ligação de proteínas não foi alterada em participantes com compromisso renal ou hepática, ligeiro ou moderado.

Biotransformação
Cabozantinib foi metabolizado *in vivo*. Quatro metabólitos estavam presentes no plasma em exposições (AUC) superiores a 10% do de origem: Óxido XL184 N, produto de clivagem do amido XL184, sulfato monohidroxi XL184, e sulfato do produto de clivagem do amido 6-desmetil. Dois metabólitos não conjugados (Óxido XL184-N e produto de clivagem do amido XL184), que possui <1% da potência de inibição “alvo” da cabozantinib de origem, cada um representando <10% da exposição total do plasma relacionado com o fármaco.

Cabozantinib é um substrato para o metabolismo de CYP3A4 *in vitro*, como um anticorpo neutralizante para CYP3A4 inibindo a formação do metabólito óxido de XL184 N em >80% em incubação de microssoma do fígado humano catalizado por NADPH; em contraste, os anticorpos neutralizantes para CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 não tiveram qualquer efeito dobre a formação do metabólito de cabozantinib. Um anticorpo neutralizante para CYP2C9 demonstrou um efeito mínimo sobre a formação do metabólito de cabozantinib (ou seja, uma redução <20%).

Eliminação
A semivida terminal plasmática de cabozantinib, em estudos de dose única, em voluntários saudáveis é de aproximadamente 120 horas. Calcula-se que a depuração média (CL/F) em doentes oncológicos, em estado estável, seja de 4,4 l/hr numa população de análise farmacocinética. Dentro de um período de recolha de 48 dias após uma dose única de ^{14}C-cabozantinib em voluntários saudáveis, aproximadamente 81% da radioatividade total administrada foi recuperado com 54% nas fezes e 27% na urina.

Farmacocinética em populações especiais de doentes

Compromisso renal
Resultados de um estudo em doentes com compromisso renal indicam que as taxas da média geométrica LS para cabozantinib plasmática, C_{max} e $AUC_{0\text{-}inf}$ foram 19% e 30% superiores, para participantes com compromisso renal ligeiro (90% IC para C_{max} 91,60% para 155,51%; $AUC_{0\text{-}inf}$ 98,79% para 171,26%) e 2% e 6-7% superior (90% IC para C_{max} 78,64% a 133,52%; $AUC_{0\text{-}inf}$ 79,61% a 140,11%), para participantes com compromisso renal moderada comparados a participantes com função renal normal. Não foram estudados doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático
Resultados de um estudo em doentes com compromisso hepático indicam que a exposição (AUC_{0-inf}) aumentou em 81% e 63% em participantes com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente (90% IC para AUC_{0-inf}: 121,44% a 270,34% para ligeiro e 107,37% a 246,67% para moderado). Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave.

Raça
Não existem dados disponíveis para determinar uma diferença na farmacocinética com base na raça.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães até 6 meses de duração, os órgãos alvo para toxicidade foram trato gastrointestinal, medula óssea, tecidos linfóides, rim, adrenal e tecidos do trato reprodutor. O nível de efeito adverso não observado(NOAEL) para estes achados estava abaixo dos níveis de exposição clínica na dose terapêutica pretendida.

Cabozantinib não demonstrou potencial mutagénico ou clastogénico numa bateria padrão de ensaios de genotoxicidade. O potencial carcinogénico do Cabozantinib foi avaliado em duas espécies: ratinhos transgénicos rasH2 e ratos Sprague-Dawley. No estudo de carcinogenicidade de 2 anos no rato, os resultados neoplásicos relacionados com o cabozantinib consistiram numa maior incidência de feocromocitoma benigno, isolado ou em combinação com feocromocitoma maligno/feocromocitoma maligno complexo da medula adrenal em ambos os sexos em exposições abaixo da exposição pretendida em seres humanos. A relevância clínica das lesões neoplásicas observadas em ratos é incerta, mas susceptível de ser baixa. Cabozantinib não foi carcinogénico no modelo de ratinho rasH2, em exposição ligeiramente superior à exposição terapêutica destinada a seres humanos.

Os estudos de fertilidade em ratos demonstraram uma redução na fertilidade de machos e fêmeas. Além disso, observou-se hipoespermatogénese em cães macho em níveis de exposição inferiores à exposição clínica humana na dose terapêutica pretendida.

Realizaram-se estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos. Em ratos, cabozantinib causou perdas pós-implantes, edema fetal, lábio/palato leporino, aplasia dérmica e cauda torcida ou não desenvolvida. Em coelhos, cabozantinib causou alterações do tecido mole do feto (baço de tamanho reduzido, lobo pulmonar pequeno ou inexistente) e aumento da incidência do total de malformações totais. NOAEL para toxicidade embriofetal e achados teratogénicos eram inferiores aos níveis de exposição clínica humana na dose terapêutica pretendida.

Em ratos jovens (comparável a uma população pediátrica > 2 anos) a administração de cabozantinib demonstrou aumento dos parâmetros dos leucócitos, diminuição da hematopoiese, sistema reprodutor feminino imaturo/púbere (sem atraso na abertura vaginal), anomalias nos dentes, redução do teor de minerais ósseos e densidade, pigmentação do fígado e hiperplasia do ducto biliar. Os achados no útero /ovários e a diminuição da hematopoiese parece ter sido transitória enquanto os efeitos sobre os parâmetros ósseos e a pigmentação do fígado foram persistentes. Não foram feitas avaliações em ratos jovens (comparável a uma população pediátrica < 2 anos).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula
Celulose microcristalina
Croscarmelose de sódio
Glicolato de amido sódico
Sílica coloidal anidra
Ácido esteárico

Revestimento da cápsula
Gelatina
Óxido de ferro negro (E172) (apenas cápsulas de 20 mg)
Óxido de ferro vermelho (E172) (apenas cápsulas de 80 mg)
Dióxido de titânio(E171)

Tinta de impressão
Goma laca
Óxido de ferro negro (E172)
Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25ºC.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PE/PCTFE-Al com fundo de alumínio, seladas numa embalagem secundária de cartão selada a calor.

As tiras blister possuem, cada:
Cápsulas de 21 x 20 mg (dose de 60 mg/dia para uma provisão de 7 dias)
Cápsulas de 7 x 20 mg e 7 x 80 mg (dose de 100 mg/dia para uma provisão de 7 dias)
Cápsulas de 21 x 20 mg e 7 x 80 mg (dose de 140 mg/dia para uma provisão de 7 dias)

Embalagem para 28 dias :
84 cápsulas (4 tiras blister de : 21 x 20 mg) (dose de 60 mg/dia para uma provisão de 28 dias)
56 cápsulas (4 tiras blister de : 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 100 mg/dia para uma provisão de 28 dias)
112 cápsulas (4 tiras blister de : 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/dia para uma provisão de 28 dias)

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/001	21 x 20 mg cápsulas (dose de 60 mg/dia para uma provisão de 7 dias)
EU/1/13/890/002	7 x 20 mg e 7 x 80 mg cápsulas (dose de 100 mg/dia para uma provisão de 7 dias)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg e 7 x 80 mg cápsulas (dose de 140 mg/dia para uma provisão de 7 dias)
EU/1/13/890/004	84 cápsulas (4 tiras blister de: 21 x 20 mg) (dose de 60 mg/dia para uma provisão de 28 dias)
EU/1/13/890/005	56 cápsulas (4 tiras blister de: 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 100 mg/dia para uma provisão de 28 dias)
EU/1/13/890/006	112 cápsulas (4 tiras blister de: 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/dia para uma provisão de 28 dias)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de março de 2014
Data da última renovação: 11 de fevereiro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentoshttp://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

TIRA BLISTER, dose de 60 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas
20 mg
Dose de 60 mg

Embalagem para a dose diária de 60 mg
21 cápsulas x 20 mg (dose de 60 mg/dia para uma provisão de 7 dias)
Cada dose diária de 60 mg contém três cápsulas cinzentas de 20 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
O folheto informativo está dentro da bolsa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

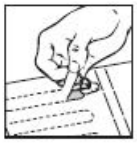
Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Instruções de utilização
Tomar todas as cápsulas numa fila, todos os dias, sem alimentos (os doentes não devem comer durante, pelo menos, 2 horas antes e até 1 hora depois de tomarem as cápsulas). Registar a data da primeira dose.

1.Empurre o separador

2.Descole a parte de trás em papel



3.Empurre a cápsula através do alumínio

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
Dose de 60 mg/dia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERNA DE PACOTE DE PARA 28 DIAS, dose de 60 mg (INCLUINDO "CAIXA AZUL")

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dose de 60 mg

Embalagem para 28 dias: 84 cápsulas (4 cartões blister de 21 x 20 mg), dose de 60 mg/dia para uma provisão de 28 dias.

Cada dose diária de 60 mg contém três cápsulas cinzentas de 20 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Consultar individualmente as tiras blister para instruções de utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/004	84 cápsulas (4 tiras blister de 21 x 20 mg) (dose de 60 mg/dia para uma provisão de 28 dias)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
Dose de 60 mg/dia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TIRA BLISTER DE EMBALAGEM PARA 28 DIAS, dose de 60 mg (SEM "CAIXA AZUL")

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas
20 mg
Dose de 60 mg

21 cápsulas x 20 mg (dose de 60 mg/dia para uma provisão de 7 dias). Os componentes de embalagens para 28 dias, não podem ser vendidos separadamente.

Embalagem para a dose diária de 60 mg
Cada dose diária de 60 mg contém três cápsulas cinzentas de 20 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
O folheto informativo está dentro da bolsa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

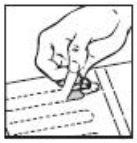
Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Instruções de utilização
Tomar todas as cápsulas numa fila, todos os dias, sem alimentos (os doentes não devem comer durante, pelo menos, 2 horas antes e até 1 hora depois de tomarem as cápsulas). Registar a data da primeira dose.

1.Empurre o separador

2.Descole a parte de trás em papel



3.Empurre a cápsula através do alumínio

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/004	84 cápsulas (4 tiras blister de 21 x 20 mg) (dose de 60 mg/dia para uma provisão de 28 dias)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIRNO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

TIRA BLISTER, dose de 100 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
COMETRIQ 80 mg cápsulas
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg ou 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas
20 mg e 80 mg
Dose de 100 mg

Embalagem para a dose diária de 100 mg
7 cápsulas x 20 mg e 7 cápsulas x 80 mg (dose de 100 mg/dia para uma provisão de 7 dias).
Cada dose diária de 100 mg contém uma combinação de uma cápsula cinzenta de 20 mg e uma cápsula laranja de 80 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
O folheto informativo está dentro da bolsa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

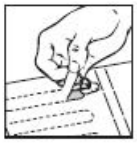
Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Instruções de utilização
Tomar todas as cápsulas numa fila, todos os dias, sem alimentos (os doentes não devem comer durante, pelo menos, 2 horas antes e até 1 hora depois de tomarem as cápsulas). Registar a data da primeira dose.

1.Empurre o separador

2.Descole a parte de trás em papel



3.Empurre a cápsula através do alumínio

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM UTILIZAÇÃOBRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dose de 100 mg/dia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIRNO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERNA DE PACOTE DE PARA 28 DIAS, dose de 100 mg (INCLUINDO "CAIXA AZUL")

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
COMETRIQ 80 mg cápsulas
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg ou 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dose de 100 mg

Embalagem para 28 dias: 56 cápsulas (4 tiras blister de 7 x 20 mg e 7 x 80 mg), dose de 100 mg/dia para uma provisão de 28 dias.

Cada dose diária de 100 mg contém uma combinação de uma cápsula cinzenta de 20 mg e uma cápsula laranja de 80 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Consultar individualmente as tiras blister para instruções de utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/005	56 cápsulas (4 tiras blister de 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 100 mg/dia para uma provisão de 28 dias)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM UTILIZAÇÃOBRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dose de 100 mg/dia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TIRA BLISTER DE EMBALAGEM PARA 28 DIAS, dose de 100 mg (SEM "CAIXA AZUL")

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
COMETRIQ 80 mg cápsulas
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg ou 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas
20 mg e 80 mg
Dose de 100 mg

7 cápsulas x 20 mg e 7 cápsulas x 80 mg (dose de 100mg/dia para uma provisão de 7 dias). Os componentes de embalagens para 28 dias, não podem ser vendidos separadamente.

Embalagem para a dose diária de 100 mg
Cada dose diária de 100 mg contém uma combinação de uma cápsula cinzenta de 20 mg e uma cápsula laranja de 80 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
O folheto informativo está dentro da bolsa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

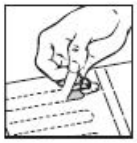
Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Instruções de utilização
Tomar todas as cápsulas numa fila, todos os dias, sem alimentos (os doentes não devem comer durante, pelo menos, 2 horas antes e até 1 hora depois de tomarem as cápsulas). Registar a data da primeira dose.

1.Empurre o separador

2.Descole a parte de trás em papel



3.Empurre a cápsula através do alumínio

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/005	56 cápsulas (4 tiras blister de 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 100 mg/dia para uma provisão de 28 dias)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM UTILIZAÇÃOBRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIRNO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

TIRA BLISTER dose de 140 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
COMETRIQ 80 mg cápsulas
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg ou 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas
20 mg e 80 mg
Dose de 140 mg

Embalagem para a dose diária de 140 mg
21 cápsulas x 20 mg e 7 cápsulas x 80 mg (dose de 140 mg/dia para uma provisão de 7 dias)
Cada dose diária de 140 mg contém uma combinação de três cápsulas cinzentas de 20 mg e uma cápsula laranja de 80 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
O folheto informativo está dentro da bolsa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

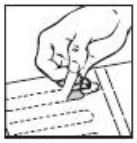
Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Instruções de utilização
Tomar todas as cápsulas numa fila, todos os dias, sem alimentos (os doentes não devem comer durante, pelo menos, 2 horas antes e até 1 hora depois de tomarem as cápsulas). Registar a data da primeira dose.

1.Empurre o separador

2.Descole a parte de trás em papel



3.Empurre a cápsula através do alumínio

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM UTILIZAÇÃO BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
dose de 140 mg/dia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIRNO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERNA DE PACOTE DE PARA 28 DIAS, dose de 140 mg (INCLUINDO "CAIXA AZUL")

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
COMETRIQ 80 mg cápsulas
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg ou 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dose de 140 mg

Embalagem para 28 dias: 112 cápsulas (4 tiras blister de 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/dia para uma provisão de 28 dias).

Cada dose diária de 140 mg contém uma combinação de três cápsulas cinzentas de 20 mg e uma cápsula laranja de 80 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Consultar individualmente as tiras blister para instruções de utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/006	112 cápsulas (4 tiras blister de 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/dia para uma provisão de 28 dias)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM UTILIZAÇÃO BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
dose de 140 mg/dia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TIRA BLISTER DE EMBALAGEM PARA 28 DIAS, dose de 140 mg (SEM "CAIXA AZUL")

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMETRIQ 20 mg cápsulas
COMETRIQ 80 mg cápsulas
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg ou 80 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas
20 mg e 80 mg
Dose de 140 mg

21 cápsulas x 20 mg e 7 cápsulas x 80 mg (dose de 140 mg/dia para uma provisão de 7 dias). Os componentes de embalagens para 28 dias, não podem ser vendidos separadamente.

Embalagem para a dose diária de 140 mg
Cada dose diária de 140 mg contém uma combinação de três cápsulas cinzentas de 20 mg e uma cápsula laranja de 80 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
O folheto informativo está dentro da bolsa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

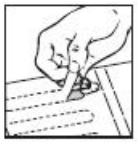
Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Instruções de utilização
Tomar todas as cápsulas numa fila, todos os dias, sem alimentos (os doentes não devem comer durante, pelo menos, 2 horas antes e até 1 hora depois de tomarem as cápsulas). Registar a data da primeira dose.

1.Empurre o separador

2.Descole a parte de trás em papel



3.Empurre a cápsula através do alumínio

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/890/006 112 cápsulas (4 tiras blister de 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/dia para uma provisão de 28 dias)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM UTILIZAÇÃO BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

COMETRIQ 20 mg cápsulas
COMETRIQ 80 mg cápsulas
cabozantinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveisnão indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é COMETRIQ e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar COMETRIQ
3. Como tomar COMETRIQ
4. Efeitos indesejáveispossíveis
5. Como conservar COMETRIQ
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é COMETRIQ e para que é utilizado

O que é COMETRIQ

COMETRIQ é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa (*S*)-maleato de cabozantinib.
É um medicamento usado para tratar o cancro medular da tiroide, um tipo raro de cancro da tiroide que não pode ser removido por cirurgia ou que se espalhou a outras partes do corpo.

Como atua o COMETRIQ

O COMETRIQ bloqueia a ação de proteínas chamadas recetores da tirosina cinase (RTKs), que estão envolvidas no crescimento de células e no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que as alimentam. Estas proteínas podem estar presentes em quantidades elevadas em células cancerosas e, ao bloquear a sua ação, o COMETRIQ pode abrandar a velocidade a que o tumor cresce e ajudar a cortar o fornecimento de sangue necessário ao cancro.
O COMETRIQ pode retardar ou parar o crescimento do cancro medular da tiroide. Pode ajudar a reduzir os tumores associados a este tipo de cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar COMETRIQ

Não tome COMETRIQ

- se tem alergia a cabozantinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar COMETRIQ, se:

- tem tensão alta
- tem ou teve um aneurisma (alargamento ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou um rasgão numa parede de um vaso sanguíneo
- tem diarreia
- tem uma história recente de tosse com sangue ou uma hemorragia significativa
- foi submetido(a) a cirurgia no último mês (ou se há cirurgias planeadas), incluindo tratamentos dentários
- foi submetido(a) radioterapia nos últimos 3 meses
- tem doença inflamatória do intestino (por exemplo, Doença de Crohn ou colite ulcerosa ou diverticulite)
- foi informado(a) lhe disseram que o cancro tinha-se espalhado para as vias aéreas ou o esofâgo
- tem uma história recente de trombos sanguíneos na perna, trombose ou ataque cardíaco
- está a tomar medicamentos para controlar o ritmo cardíaco, tem uma frequência cardíaca baixa, tem problemas com o seu coração ou tem problemas com os níveis de cálcio, potássio ou magnésio no seu sangue
- tem doença no fígado ou rins.

Informe o seu médico se algum destes sintomas o(a) afetar. Pode precisar de tratamento para estes, ou o seu médico pode decidir mudar a dose de COMETRIQ, ou interromper o tratamento por completo. Ver também a secção 4 *"Efeitos secundários possíveis"*.

Deve também informar o seu dentista que está a tomar COMETRIQ. É importante que pratique uma boa higiene oral durante o tratamento com COMETRIQ.

Crianças e adolescentes

COMETRIQ não é recomendado para crianças ou adolescentes. Desconhecem-se os efeitos de COMETRIQ em pessoas com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e COMETRIQ

Informe o seu médico ou farmacêutico, se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamento, incluindo medicamentos sem receita médica. Isto por que COMETRIQ pode afetar a forma como alguns medicamentos atuam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como COMETRIQ atua. Isto pode significar que o seu médico precisa mudar a(s) dose(s) que toma.

- Medicamentos que tratam infecções fúngicas como itraconazol, cetoconazol, e posaconazol
- Medicamentos usados para tratar infeções bacterianas (antibióticos) como a eritromicina, claritromicina e rifampicina
- Medicamentos anti-alérgicos como fexofenadina
- Medicamentos utilizados para o tratamento da angina de peito (dor no peito devida a insuficiente aporte de sangue ao coração) como a ranolazina
- Medicamentos usados para tratar epilepsia ou convulsões como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital
- Preparações com plantas contendo erva de S. João *(Hypericum perforatum)*, usadas às vezes para tratar a depressão ou estados relacionados como ansiedade.
- Medicamentos usados para diluir o sangue, como varfarina e etexilato de dabigatran
- Medicamentos para tratar tensão alta ou outros problemas cardíacos como aliscireno, ambrisentano, digoxina, talinolol, e tolvaptan
- Medicamentos para diabetes, como saxagliptina e sitagliptina
- Medicamentos usados para tratar gota, como colchicina
- Medicamentos usados para tratar VIH ou SIDA, como ritonavir, maraviroc e emtricitabina

- Medicamentos usados para tratar infeções virais como efavirenz
- Medicamentos usados para prevenir rejeição de transplantes (ciclosporina) e regimes baseados em ciclosporina em artrite reumatoide e psoríase

Contracetivos orais
Se tomar COMETRIQ enquanto usar contracetivos orais, estes podem ser ineficazes. Deve usar também um método contracetivo de barreira (por exemplo, preservativo ou diafragma) enquanto toma COMETRIQ e durante pelo menos 4 meses após ter acabado o tratamento.

COMETRIQ com alimentos

Evite consumir produtos que contenham toranjas enquanto estiver a tomar este medicamento, porque pode aumentar os níveis de COMETRIQ no seu sangue.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Deve evitar ficar grávida durante o tratamento com COMETRIQ. Se a senhora, ou no caso de um doente masculino, a companheira estiver em risco de engravidar durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após ter acabado o tratamento, deve usar um método contracetivo adequado. Fale com o seu médico sobre os métodos de contracepção que são adequados enquanto está a tomar COMETRIQ. Ver secção 2.

Informe o seu médico se engravidar ou planear fazê-lo, ou no caso de doente masculino, a companheira deste, durante o tratamento com COMETRIQ.

Fale com o seu médico ANTES de tomar COMETRIQ ou se estiver, ou a sua companheira, a pensar ter um bebé após ter acabado o seu tratamento. Há a possibilidade da fertilidade ser afetada pelo tratamento com COMETRIQ.

As mulheres a tomarem COMETRIQ não devem amamentar durante o tratamento e durante, pelo menos 4 meses, após o tratamento ter acabado, por que cabozantinib e/ou os seus metabólitos podem ser excretados no leite materno e serem prejudiciais para a criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tenha cuidado ao conduzir veículos ou utilizar máquinas. Lembre-se que o tratamento com COMETRIQ pode fazê-lo(a) sentir cansado(a) ou fraco (a).

COMETRIQ contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg por cápsula ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar COMETRIQ

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve continuar a tomar este medicamento até que o seu médico decida parar o tratamento. Se sofrer de efeitos secundários graves, o seu médico pode decidir mudar a sua dose ou parar o tratamento mais cedo do que planeado originalmente. O seu médico vai determinar se precisa de ajustar a dose, particularmente durante as primeiras oito semanas de terapia com COMETRIQ.

COMETRIQ deve ser tomado uma vez por dia. Dependendo da dose que lhe foi receitada, o número de cápsulas a tomar é como se segue:

- 140 mg (1 cápsula laranja de 80 mg e 3 cápsulas cinzentas de 20 mg)
- 100 mg (1 cápsula laranja de 80 mg e 1 cápsula cinzenta de 20 mg)

- 60 mg (3 cápsulas cinzentas de 20 mg)

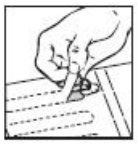
O seu médico vai decidir qual a dose certa para si.

As suas cápsulas são apresentadas em tira blister, organizadas conforme a dose receitada. Cada tira blister tem cápsulas suficientes para durarem sete dias (uma semana). As suas cápsulas também estão disponíveis em embalagem para 28 dias, contendo cápsulas suficientes para durarem 28 dias, em 4 tiras blister com sete dias de cápsulas em cada tira.

Todos os dias deve tomar todas as cápsulas de uma fila. Mais informações sobre as tira blisters incluindo quantas cápsulas vai tomar e quantas cápsulas há no total em cada tira blister, são descritas abaixo na secção 6. Para ajudar a lembrar das suas doses, escreva a data em que tomou a sua primeira dose no espaço próximo das cápsulas. Para remover as cápsulas para a sua dose:

1. Empurre o separador

2. Descole a parte de trás em papel



3. Empurre a cápsula através do alumínio

COMETRIQ **não** deve ser tomado com alimentos. Não deve comer nada durante pelo menos 2 horas antes de tomar COMETRIQ e durante 1 hora após tomar o seu medicamento. Engula as cápsulas, uma de cada vez, com água. Não as abra.

Se tomar mais COMETRIQ do que deveria
Se tomou mais COMETRIQ do que deveria, fale com o seu médico ou vá imediatamente para o hospital com as cápsulas e este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar COMETRIQ
- Se ainda tiver 12 horas ou mais, antes da sua próxima dose, tome então a dose em falta assim que se lembrar. Tome a próxima dose no horário normal.
- se a sua próxima dose for a menos de 12 horas, então não tome a dose que falhou. Tome a sua próxima dose no horário normal.

Se parar de utilizar COMETRIQ
Parar o tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com COMETRIQ a não ser que já o tenha discutido com o seu médico. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se tiver efeitos indesejáveis, o seu médico pode dizer-lhe para tomar doses mais baixas de COMETRIQ. O seu médico pode ainda receitar outros medicamentos para ajudar a controlar os seus efeitos indesejáveis.

Informe o seu médico, imediatamente, se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis – pode precisar de assistência médica urgente:

- Os sintomas incluem dor abdominal, náuseas, vómitos, prisão de ventre, ou febre. Estes podem ser sinais de perfuração gastrointestinal, um orifício que se desenvolve no seu estômago ou intestino que pode ser potencialmente letal.
- Inchaço, dor nas mãos e pés, ou falta de ar.
- Uma ferida que não cicatriza.
- Vómitos ou tosse com sangue, que pode ser vermelho vivo ou ter aspeto de grãos de café.
- Dor na boca, dentes e/ou maxilar, inchaço ou lesões dentro da boca, dormência ou uma sensação de peso, ou um dente solto. Estes podem ser sinais de lesão do osso no maxilar (osteonecrose).
- Convulsões, dores de cabeça, confusão, ou ter dificuldade em concentrar-se. Estes podem ser sinais de uma condição chamada síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES). A PRES é pouco frequente (afeta menos de 1 em 100 pessoas).
- Diarreia severa que parece não desaparecer.

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Mal estar de estômago incluindo diarreia, nausea, vómitos, prisão de ventre, indigestão, e dor abdominal
- Dificuldade em engolir
- Bolhas, dor nas mãos ou plantas dos pés, erupção na pele ou pele vermelha, pele seca
- Diminuição do apetite, perda de peso, sentido de paladar alterado
- Fadiga, fraqueza, dor de cabeça, tontura
- Alterações da cor de cabelo (clareamento), perda de cabelo
- Hipertensão (aumento na pressão sanguínea)
- Vermelhidão, inchaço ou dor na boca ou garganta, dificuldade para falar, rouquidão
- Alterações nas análises de sangue usadas para controlarem a saúde geral e o fígado, níveis baixos de eletrólitos (como magnésio, cálcio ou potássio)
- Nível baixo de plaquetas
- Dores nas articulações, espasmos musculares
- Glândulas linfáticas inchadas
- Dor nos braços, mãos, pernas ou pés

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Ansiedade, depressão, confusão
- Dor generalizada, dor muscular ou no peito, dor de ouvido, sons nos ouvidos
- Fraqueza ou diminuição da sensibilidade ou formigueiro nos membros
- Arrepios, tremores
- Desidratação
- Inflamação do abdómen ou pâncreas
- Inflamação dos lábios e cantos da boca
- Inflamação na raiz do seu cabelo, acne, bolhas (em partes do seu corpo diferentes das mãos e dos pés)
- Edema na face e outras partes do seu corpo
- Perda ou alteração do paladar
- Hipotensão (diminuição na tensão arterial)
- Fibrilhação atrial (um batimento cardíaco rápido e errático)
- Clareamento da pele, pele descamada, palidez incomum da pele
- Crescimento anormal do cabelo
- Hemorróides
- Pneumonia (infeção dos pulmões)

- Dor na boca, dentes e/ou maxilar, inchaço ou lesões dentro da boca, dormência ou uma sensação de peso, ou um dente solto
- Redução da atividade da tiroide; os sintomas podem incluir: cansaço, aumento de peso, prisão de ventre, sentir frio e pele seca
- Baixo nível de glóbulos brancos no sangue
- Diminuição dos níveis de fosfato no sangue
- Rutura ou orificio ou hemorragia no seu estômago ou intestino, inflamação ou dilaceração do ânus, sangramento nos pulmões ou traqueia (vias aéreas)
- Conexão anormal do tecido no seu sistema digestivo; os sintomas podem incluir uma dor no estômago grave ou persistente Conexão anormal do tecido na sua traqueia (vias aéreas), esófago ou pulmões
- Abcesso (conjunto de pus, com inchaço e inflamação) no abdomen ou área pélvica ou nos dentes/gengivas
- Coágulos de sangue nos vasos sanguíneos e nos pulmões
- AVC (Acidente Vascular Cerebral)
- Infecção fúngica que pode ser na pele, boca ou genitais
- Lesões com dificuldades em cicatrizar
- Proteína ou sangue na urina, cálculos, urinar com dor
- Visão turva
- Aumento no nível de bilirrubina no seu sangue (que pode resultar em icterícia /pele ou olhos amarelos)
- Diminuição dos níveis de proteína no seu sangue (albumina)
- Alteração dos testes da função renal (aumento da quantidade de creatinina no sangue)
- Aumento do nível da proteína sérica conhecida como lipase.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar 1 em 100 pessoas)

- Inflamação do esofâgo; sintomas que incluem azia, dor no peito, sentir-se mal, alteração do paladar, flatulência, arrotos e indigestão
- Infeção e inflamação no pulmão, colapso do pulmão
- Feridas na pele, quistos, pontos vermelhos na face ou coxas
- Dor facial
- Alterações em resultados de testes que medem a coagulação sanguínea ou células de sangue
- Perda de coordenação nos seus músculos, lesão dos músculos esqueléticos
- Perda de atenção, perda de consciência, alterações na fala, delírio, sonhos anormais
- Dor no peito devido a bloqueio das artérias, batimento cardíaco rápido
- Lesões no fígado, insuficiência renal
- Alteração da audição
- Inflamação nos olhos, cataratas
- Coágulo/êmbolo que viajou pelas artérias e ficou preso
- Interrupção da menstruação, hemorragia vaginal
- Um estado designado síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES), que tem sintomas como convulsões, cefaleias, confusão ou achar dificil concentrar-se
- Aumento grave da tensão arterial (crise hipertensiva)
- Pulmão colapsado com ar preso no espaço entre o pulmão e o peito, causando frequentemente falta de ar (pneumotórax).

Desconhecidos (efeitos indesejáveis com frequência desconhecida)
- Ataque cardíaco
- Aumento ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou rasgão na parede de um vaso sanguíneo (aneurismas ou disseções arteriais)
- Inflamação dos vasos sanguíneos na pele (vasculite cutânea).

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveisnão indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveisdiretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao

comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar COMETRIQ

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na tira blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25ºC. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de COMETRIQ

A substância ativa é (S) maleato de cabozantinib.

As cápsulas duras COMETRIQ 20 mg possuem (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.
As cápsulas duras COMETRIQ 80 mg possuem (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 80 mg de cabozantinib.

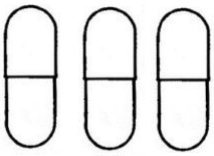
Os outros componentes são:

- **Conteúdo das cápsulas:** celulose microcristalina, sódio de croscarmelose, glicolato de amido sódico, sílica coloidal anidra, e ácido esteárico
- **Revestimento da cápsula:** gelatina, e dióxido de titânio (E171)
  - As cápsulas de 20 mg também possuem óxido de ferro negro (E172)
  - As cápsulas de 80 mg também possuem óxido de ferro vermelho (E172)
- **Tinta de impressão:** brilho de goma laca, óxido de ferro negro (E172), e propileno de glicol

Qual o aspeto de COMETRIQ e o conteúdo da embalagem
As cápsulas duras COMETRIQ 20 mg são cinzentas e teem “XL184 20mg” impresso num lado.
As cápsulas duras COMETRIQ 80 mg são laranja e teem “XL184 80mg” impresso num lado.

As cápsulas dura COMETRIQ são embaladas em tira blisters organizados pela dose receitada. Cada tira blister contém medicamento suficiente para 7 dias. Cada fila da tira blister contém a dose diária.

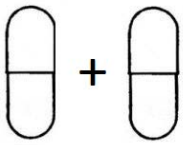
A tira blister para a dose diária de 60 mg contém vinte e uma cápsulas de 20 mg, perfazendo 7 doses diárias no total. Cada dose diária é dada numa fila e contém três cápsulas de 20 mg:



= 60 mg

Três cinzentas de 20 mg

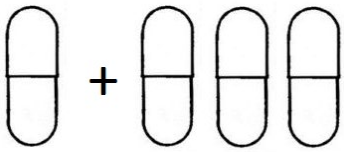
A tira blister para a dose diária de 100 mg contém sete cápsulas de 80 mg e sete cápsulas de 20 mg cápsulas perfazendo 7 doses diárias no total. Cada dose diária é dada numa fila e contém uma cápsula de 80 mg e uma cápsula de 20 mg:



= 100 mg

Uma cápsula laranja de 80 mg + uma cinzenta de 20 mg

A tira blister para a dose diária de 140 mg contém sete cápsulas de 80 mg e vinte e uma cápsulas de 20 mg perfazendo 7 doses no total. Cada dose diária é dada numa fila e contém uma cápsula de 80 mg e três cápsulas de 20 mg:



= 140 mg

Uma laranja de 80 mg + três cinzentas de 20 mg

As cápsulas duras COMETRIQ também estão disponíveis em embalagens para 28 dias:
84 cápsulas (4 tiras blister de 21 x 20 mg) (dose de 60 mg/dia)
56 cápsulas (4 tiras blister de: 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 100 mg/dia)
112 cápsulas (4 tiras blister de: 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose de 140 mg/dia)

Cada embalagem para 28 dias, contém medicamento suficiente para 28 dias.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

France
Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

България, Slovenija
Biomapas UAB
Литва, Litva
Tel: +370 37 366307

Hrvatska
Biomapas Zagreb d.o.o
Tel: +385 17 757 094

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

Lietuva
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország
Ipsen Pharma Hungary Kft
Tel.: +361 555 5930

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

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

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα/Grécia
Τηλ: + 30 210 984 3324

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

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

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tél: + 44 (0)1753 62 77 77

Slovenská republika
Ipsen Pharma
Tel: + 420 242 481 821

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.