

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate
CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 15,54 mg.

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 31,07 mg.

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 60 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 46,61 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate

Comprimatele sunt galbene, rotunde, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „20” pe cealaltă față.

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate

Comprimatele sunt galbene, triunghiulare, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „40” pe cealaltă față.

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate

Comprimatele sunt galbene, ovale, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „60” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinomul cu celule renale (CCR)

CABOMETYX este indicat ca monoterapie pentru carcinomul cu celule renale (CCR) în stadiu avansat

- ca tratament de primă linie la pacienții adulți netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil (vezi pct. 5.1)
- la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV) (vezi pct. 5.1).

CABOMETYX, în asociere cu nivolumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat la adulți (vezi pct. 5.1).

Carcinomul Hepatocelular (CHC)

CABOMETYX este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulți care au fost tratați anterior cu sorafenib.

Carcinom tiroidian diferențiat (CTD)

CABOMETYX este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul terapiilor sistemice administrate anterior.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu CABOMETYX trebuie inițiat de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

CABOMETYX comprimate și cabozantinib capsule nu sunt bioechivalente și nu trebuie să fie schimbate între ele (vezi pct. 5.2).

CABOMETYX ca monoterapie

Pentru CCR, CHC și CTD doza recomandată de CABOMETYX este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

CABOMETYX în combinație cu nivolumab în CCR avansat de primă linie

Doza recomandată de CABOMETYX este de 40 mg o dată pe zi în asociere cu nivolumab administrat intravenos fie 240 mg la 2 săptămâni, fie 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Tratamentul trebuie să continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Nivolumab trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 de luni la pacienții fără progresia bolii (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru doza de nivolumab).

Modificarea tratamentului

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei (vezi Tabelul 1). Atunci când este necesară reducerea dozei în monoterapie, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi.

Atunci când CABOMETYX se administrează în asociere cu nivolumab, se recomandă reducerea dozei la 20 mg de CABOMETYX o dată pe zi, apoi la 20 mg la două zile (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului nivolumab pentru modificarea tratamentului recomandată pentru nivolumab).

Se recomandă întreruperea tratamentului în caz de toxicitate de grad 3 sau mai mare conform clasificării CTCAE sau în caz de toxicitate intolerabilă de grad 2. Se recomandă scăderi ale dozelor pentru evenimente care, dacă persistă, ar putea deveni grave sau intolerabile.

În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei de CABOMETRYX în caz de apariția a reacțiilor adverse

Reacția adversă și severitatea	Modificarea tratamentului
Reacții adverse de gradul 1 și gradul 2 care sunt tolerabile și ușor de abordat terapeutic	Ajustarea dozei nu este necesară de obicei. Se va adăuga un tratament de susținere, după cum este indicat.
Reacții adverse de gradul 2 care sunt intolerabile și nu pot fi ameliorate printr-o reducere a dozei sau tratament de susținere	Se întrerupe tratamentul până când reacția adversă a fost redusă la gradul ≤ 1 . Se adaugă un tratament de susținere, după cum este indicat. Se are în vedere reinițierea tratamentului cu o doză redusă.
Reacții adverse de gradul 3 (cu excepția valorilor anormale ale investigațiilor de laborator, fără relevanță clinică)	Se întrerupe tratamentul până când reacția adversă a fost redusă la gradul ≤ 1 . Se adaugă un tratament de susținere, după cum este indicat. Se reinițiază tratamentul cu o doză redusă.
Reacții adverse de gradul 4 (cu excepția valorilor anormale ale investigațiilor de laborator, fără relevanță clinică)	Se întrerupe tratamentul. Se instituie îngrijiri medicale adecvate. În cazul în care reacția adversă se reduce până la gradul ≤ 1 , se reinițiază tratamentul cu o doză redusă. În cazul în care reacția de toxicitate nu se reduce, se oprește definitiv administrarea tratamentului.
Creșterea valorilor enzimelor hepatice la pacienții cu CCR tratați cu CABOMETRYX în asociere cu nivolumab	
ALT sau AST > de 3 ori LSN dar ≤ 10 ori LSN fără bilirubină totală simultană ≥ 2 ori LSN	Întrerupeți CABOMETRYX și nivolumab până când aceste reacții adverse se rezolvă la grad ≤ 1 Terapia cu corticosteroizi poate fi luată în considerare dacă se suspectează o reacție imun-mediată (consultați RCP nivolumab). Reinițierea cu un singur medicament sau reinițierea secvențială cu ambele medicamente după recuperare poate fi luată în considerare. Dacă reinițiați cu nivolumab, consultați RCP nivolumab.
ALT sau AST > de 10 ori LSN sau > de 3 ori LSN cu bilirubină totală simultană ≥ 2 ori LSN	Întrerupeți permanent CABOMETRYX și nivolumab. Terapia cu corticosteroizi poate fi luată în considerare dacă se suspectează o reacție imun-mediată (consultați RCP nivolumab).

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile comune de terminologie pentru evenimente adverse ale Institutului Național Oncologic, versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v4)

Medicamente administrate concomitent

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinib la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Rasa

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza apartenenței etnice (vezi pct. 5.2)

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru acești pacienți. Este recomandată monitorizarea îndeaproape a profilului de siguranță general la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență cardiacă

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea cabozantinib la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunile 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.

Mod de administrare

CABOMETYX este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea CABOMETYX.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece majoritatea reacțiilor adverse se pot manifesta precoce în cursul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze cu atenție pacientul pe durata primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. Reacțiile adverse care au un debut în general precoce includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP), proteinuria și evenimentele gastro-intestinale (GI) (dureri abdominale, inflamații ale mucoaselor, constipație, diaree, vărsături).

Tratamentul reacțiilor adverse suspectate poate necesita întreruperea temporară sau reducerea dozei în tratamentul cu cabozantinib (vezi pct. 4.2):

În carcinomul cu celule renale, după tratamentul anterior cu o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV), reducerea dozelor sau întreruperea administrării dozelor din cauza unui eveniment advers (EA) au fost necesare la 59,8% și respectiv 70% dintre pacienții tratați cu cabozantinib în

studiul clinic pivot (METEOR). Două reduceri succesive ale dozei au fost necesare la 19,3% dintre pacienți. Timpul median până la prima reducere a dozei a fost de 55 de zile, iar până la prima întrerupere a administrării dozei a fost de 38 de zile.

În *carcinomul cu celule renale netratat anterior*, reduceri și întreruperi ale dozei au apărut la 46%, respectiv 73% dintre pacienții tratați cu cabozantinib în studiul clinic (CABOSUN).

Când cabozantinib este administrat în asociere cu nivolumab în *carcinomul cu celule renal avansat de primă linie*, reducerea dozei și întreruperea dozei de cabozantinib din cauza evenimentelor adverse au apărut la 54,1% și 73,4% dintre pacienții din studiul clinic (CA2099ER). Au fost necesare două reduceri ale dozei la 9,4% dintre pacienți. Timpul median până la prima reducere a dozei a fost de 106 zile, iar până la prima întrerupere a dozei a fost de 68 de zile.

În *carcinomul hepatocelular, după o terapie sistemică precoce*, în studiul clinic (CELESTIAL) au apărut reduceri de doză și întreruperi ale dozei la 62% și respectiv 84% la pacienții tratați cu cabozantinib. Au fost necesare două reduceri de doză la 33% dintre pacienți. Timpul mediu până la reducerea primei doze a fost de 38 de zile, iar prima întrerupere a dozei a fost de 28 de zile. Se recomandă o monitorizare mai atentă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

În *cazul carcinomului tiroidian diferențiat*, reducerea dozei și întreruperea administrării au fost efectuate la 67% și, respectiv, la 71% dintre pacienții tratați cu cabozantinib în studiul clinic (COSMIC-311). La 33% dintre pacienți au fost necesare două reduceri ale dozei. Timpul median până la prima reducere a dozei a fost de 57 de zile iar perioada până la prima întrerupere a administrării a fost de 38,5 de zile.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu cabozantinib au fost frecvent observate anomalii ale testelor funcției hepatice (creșteri ale alanin aminotransferazei [ALT], aspartat aminotransferazei [AST] și bilirubinei). Se recomandă efectuarea testării funcției hepatice (ALT, AST și bilirubinei) înainte de inițierea tratamentului cu cabozantinib și monitorizarea atentă în timpul tratamentului. Pentru pacienții cu agravarea testelor funcției hepatice, agravare considerată aferentă tratamentului cu cabozantinib (adică în cazul în care nu este evidentă o altă cauză alternativă), trebuie urmată recomandarea de modificare a dozei din Tabelul 1 (vezi pct. 4.2). Când cabozantinib este administrat în asociere cu nivolumab, au fost raportate cu frecvență mai ridicată creșteri ale ALT și AST de gradul 3 și 4 în raport cu monoterapia cu cabozantinib la pacienții cu CCR avansat (vezi pct. 4.8). Enzimele hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe tot parcursul tratamentului. Trebuie respectate direcțiile recomandărilor medicale pentru ambele medicamente (vezi pct. 4.2 și consultați RCP nivolumab).

Au fost raportate cazuri rare cu ductopenie (sindromul dispariției căilor biliare intrahepatice). Toate cazurile au apărut la pacienți care au primit inhibitori ai punctelor de control imun, fie înainte, fie concomitent cu tratamentul cu cabozantinib.

Cabozantinib este eliminat în principal pe cale hepatică. Se recomandă monitorizarea mai strânsă a profilului de siguranță general la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi și pct. 4.2 și 5.2). O proporție relativă mai mare a pacienților cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a prezentat encefalopatie hepatică cu tratament cu cabozantinib. Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C vezi pct. 4.2).

Encefalopatia hepatică

În studiul CHC (CELESTIAL) a fost raportată encefalopatia hepatică mai frecvent la cabozantinib decât la brațul placebo. Cabozantinib a fost asociat cu diaree, vărsături, scăderea poftei de mâncare și anomalii ale electroliților. La pacienții cu CHC cu ficat compromis, aceste efecte non-hepatice pot fi factori de precipitare pentru dezvoltarea encefalopatiei hepatice. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de encefalopatie hepatică.

Perforații și fistule

La utilizarea cabozantinib s-au observat perforații și fistule GI grave, uneori letale. Pacienții diagnosticați cu o boală inflamatorie a intestinului (de exemplu boală Crohn, colită ulcerativă, peritonită, diverticulită sau apendicită), cu infiltrate tumorale la nivelul tractului GI sau care prezintă complicații ca urmare a unei

intervenții chirurgicale GI anterioare (în special în cazul în care acestea se asociază cu vindecarea tardivă sau incompletă) trebuie evaluați cu atenție înaintea începerii terapiei cu cabozantinib, iar ulterior trebuie monitorizați îndeaproape din punct de vedere al simptomelor legate de perforații și fistule, inclusiv abcese și septicemie. Diareea persistentă sau recurentă în timpul tratamentului poate fi un factor de risc pentru apariția fistulelor anale. Administrarea cabozantinib trebuie întreruptă la pacienții la care apare o perforație GI sau o fistulă care nu poate fi abordată terapeutic adecvat.

Tulburări gastrointestinale (GI)

Diaree, greață/vărsături, scăderea apetitului alimentar și stomatită / durere orală au fost unele dintre evenimentele gastrointestinale cel mai frecvent raportate (vezi pct. 4.8). Trebuie instituit o abordare terapeutică promptă, care include îngrijire de susținere cu antiemetice, antidiareice sau antiacide, pentru a preveni deshidratarea, dezechilibrele electrolitice și pierderea în greutate. Trebuie luată în considerare întreruperea sau reducerea dozei sau întreruperea permanentă a cabozantinib în cazul reacțiilor adverse GI semnificative persistente sau recurente (vezi Tabelul 1).

Evenimente tromboembolice

La utilizarea cabozantinib s-au observat evenimente de tromboembolie venoasă, inclusiv embolie pulmonară tromboembolie arterială, uneori letală. Cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc sau au în antecedente astfel de evenimente. În studiul CHC (CELESTIAL), s-a observat tromboză venoasă portală cu cabozantinib, incluzând un eveniment letal. Pacienții cu antecedente de invazie a venei porte apar a fi expuși unui risc mai mare de a dezvolta tromboză venoasă portală. Administrarea cabozantinib trebuie întreruptă la pacienții la care apare infarct miocardic acut sau orice alte complicații tromboembolice, semnificative din punct de vedere clinic.

Hemoragie

S-au observat hemoragii severe, uneori letale, la utilizarea cabozantinibi. Pacienții cu antecedente de sângerare severă înaintea inițierii tratamentului trebuie evaluați cu atenție înaintea inițierii terapiei cu cabozantinib. Cabozantinib nu trebuie administrat la pacienți cu hemoragie severă sau cu risc de hemoragie severă.

În studiul CHC (CELESTIAL), evenimentele hemoragice letale au fost raportate la o incidență mai mare cu cabozantinib decât cu placebo. Factorii de risc ce predispun la hemoragie severă la populația cu CHC avansat pot include invazia tumorală a vaselor de sânge majore și prezența cirozei hepatice subiacente care are ca rezultat varicele esofagiene, hipertensiunea portală și trombocitopenia. Studiul CELESTIAL a exclus pacienții cu tratament concomitent cu anticoagulante sau cu antiagregante plachetare. Subiecții cu varice netratate sau tratate incomplet, cu sângerare sau cu risc crescut de sângerare au fost, de asemenea, excluși din acest studiu.

Studiul cabozantinib în asociere cu nivolumab în CCR avansat de primă linie (CA2099ER) a exclus pacienții cu anticoagulante administrate în doze terapeutice.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării cabozantinib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Trombocitopenia

În studiul CHC (CELESTIAL) și în studiul CTD (COSMIC-311), s-au raportat trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite. Nivelul trombocitelor trebuie monitorizat în timpul tratamentului cu cabozantinib și doza trebuie modificată în funcție de severitatea trombocitopeniei (vezi Tabelul 1).

Complicații la nivelul plăgii

S-au observat complicații la nivelul plăgii în cazul utilizării cabozantinib. Tratamentul cu cabozantinib trebuie oprit cu cel puțin 28 zile înaintea unei intervenții chirurgicale programate, inclusiv a unei intervenții chirurgicale dentare sau proceduri dentare invazive, dacă este posibil. Decizia de reluare a terapiei cu cabozantinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a vindecării adecvate a

plăgii. Administrarea cabozantinib trebuie întreruptă la pacienții cu complicații legate de vindecarea plăgii, care necesită intervenție medicală.

Hipertensiune arterială

În cazul utilizării cabozantinib, s-a observat apariția hipertensiunii arteriale, incluzând criză hipertensivă. Tensiunea arterială trebuie să fie bine controlată din punct de vedere terapeutic înaintea inițierii tratamentului cu cabozantinib. După inițierea tratamentului cu cabozantinib, tensiunea arterială trebuie monitorizată din timp și cu regularitate și tratată după cum este necesar cu terapie antihipertensivă adecvată. În cazul în care hipertensiunea arterială persistă, în pofida utilizării de medicamente antihipertensive, administrarea de cabozantinib trebuie întreruptă până când se obține controlul tensiunii arteriale, după care utilizarea de cabozantinib poate fi reluată cu o doză redusă. Administrarea cabozantinib trebuie oprită în cazul în care hipertensiunea arterială rămâne severă și persistentă, în pofida utilizării terapiei antihipertensive și a reducerii dozei de cabozantinib. În caz de criză hipertensivă, administrarea cabozantinib trebuie oprită.

Osteonecroză

S-au fost observat evenimente de osteonecroză de maxilar (ONM) la administrarea cabozantinib. Trebuie efectuată o examinare a cavității orale înaintea inițierii tratamentului cu cabozantinib și periodic în timpul terapiei cu cabozantinib. Pacienții trebuie instruiți cu privire la practica de igienă orală. Tratamentul cu cabozantinib trebuie oprit cu cel puțin 28 de zile înaintea unei intervenții chirurgicale dentare programate sau a unei proceduri dentare invazive, dacă este posibil. Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cărora li se administrează medicamente asociate cu apariția ONM, cum sunt bifosfonații. La pacienții la care apare ONM trebuie întreruptă administrarea cabozantinib.

Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară

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

Proteinurie

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

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

La utilizarea cabozantinib s-a observat apariția Sindromului de Encefalopatie Posterioară Reversibilă (SEPR). Acest sindrom trebuie avut în vedere la orice pacient care prezintă simptome multiple, inclusiv convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie sau funcție mentală modificată. La pacienții cu SEPR tratamentul cu cabozantinib trebuie oprit.

Prelungirea intervalului QT

Cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT, la pacienții care utilizează antiaritmice, sau la pacienții cu boli cardiace, bradicardie, **sau** tulburări electrolitice preexistente relevante. Atunci când se utilizează cabozantinib, în timpul tratamentului trebuie avute în vedere monitorizarea periodică a EKG și a valorilor serice ale electroliților (calciu, potasiu și magneziu).

Disfuncția tiroidiană

Se recomandă măsurarea inițială în laborator a funcției tiroidiene la toți pacienții. Pacienții cu hipotiroidism sau hipertiroidism preexistent trebuie tratați conform practicii medicale standard înainte de începerea tratamentului cu cabozantinib. Toți pacienții trebuie observați îndeaproape pentru a observa semne și simptome de disfuncție tiroidiană în timpul tratamentului cu cabozantinib. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată periodic pe tot parcursul tratamentului cu cabozantinib. Pacienții care dezvoltă disfuncție tiroidiană trebuie tratați conform practicii medicale standard.

Anomalii ale testelor biochimice de laborator

Cabozantinib a fost asociat cu o incidență crescută a anomaliilor electrolitice (incluzând hipo- și hiperkaliemia, hipomagneziemia, hipocalcemia, hiponatremia). Hipocalcemia a fost observată în cazul

administrării de cabozantinib cu o frecvență mare și/sau cu o severitate crescută (incluzând Gradul 3 și 4) la pacienții cu cancer tiroidian, comparativ cu pacienții cu alte tipuri de cancer. Se recomandă monitorizarea parametrilor biochimici în timpul tratamentului cu cabozantinib și instituirea terapiei de substituție adecvate, în conformitate cu practica clinică standard, dacă este necesar. Cazurile de encefalopatie hepatică la pacienții cu CHC pot fi atribuite dezvoltării tulburărilor electrolitice. Întreruperea sau reducerea dozei sau întreruperea permanentă a cabozantinib trebuie luată în considerare în cazul anomaliilor semnificative persistente sau recurente (vezi Tabelul 1).

Inductori și inhibitori ai CYP3A4

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

Substraturi ale glicoproteinei-P

În cadrul unui sistem de testare bidirecțională, cu utilizare de celule MDCK-MDR1, cabozantinib s-a dovedit un inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), dar nu și un substrat al activităților de transport ale glicoproteinei-P (gp-P). Prin urmare, cabozantinib poate avea potențialul de a determina creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale substraturilor gp-P administrate concomitent. Subiecții trebuie avertizați cu privire la administrarea concomitentă a unui substrat al gp-P (de exemplu fexofenadină, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilat, digoxină, colchicină, maraviroc, posaconazol, ranolazină, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) în timpul tratamentului cu cabozantinib (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai MRP2

Administrarea de inhibitori ai MRP2 poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de cabozantinib. Prin urmare, utilizarea concomitentă a inhibitorilor MRP2 (de exemplu ciclosporină, efavirenz, emtricitabină) trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra cabozantinib

Inductori și inhibitori ai CYP3A4

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

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

Medicamente care determină modificarea pH-ului gastric

Administrarea concomitentă a inhibitorului pompei de protoni (IPP)esomeprazol (40 mg pe zi timp de 6 zile) cu o doză unică de 100 mg de cabozantinib la voluntari sănătoși nu a avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii plasmatice (ASC) la cabozantinib. Nu este indicată ajustarea dozei în cazul administrării concomitente de medicamente care determină modificarea pH-ului gastric (adică IPP, antagoniști ai receptorilor H₂ și antiacide) și cabozantinib.

Inhibitori ai MRP2

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

Agenții chelatori ai sărurilor biliare

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

Efectul cabozantinib asupra altor medicamente

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

Efectul cabozantinib asupra farmacocineticii warfarinei nu a fost investigat. Este posibilă apariția unei interacțiuni cu warfarina. În cazul acestei combinații trebuie monitorizate nivelurile INR.

Substraturi ale glicoproteinei-P

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție la bărbați și femei

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

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Cabozantinib în monoterapie

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse grave la populația cu CCR (incidență > 1%) sunt pneumonia, durerea abdominală, diareea, greața, hipertensiunea arterială, embolismul, hiponatremia, embolia pulmonară, vărsături, deshidratare, oboseală, astenie, scăderea apetitului alimentar, tromboza venoasă profundă, ameteți, hipomagnezemie și sindromul eritrodiseziei palmo-plantare (SEPP).

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (la cel puțin de 25% dintre pacienți) la populația CCR au fost diaree, oboseală, greață, scăderea poftei de mâncare, SEPP, hipertensiune arterială, scăderea greutatei corporale, vărsături, disgeuzie, constipație și creșterea AST. Hipertensiunea arterială a fost observată mai frecvent în populația cu CCR care nu a fost tratată anterior (67%), comparativ cu pacienții cu CCR care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV) (37%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave la pacienții cu CHC (incidență \geq 1%) sunt encefalopatia hepatică, astenie, oboseala, SEPP, diaree, hiponatremie, vărsături, dureri abdominale și trombocitopenie.

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (cu cel puțin 25% din pacienți) la populația CHC au inclus diaree, scăderea apetitului alimentar, SEPP, oboseală, greață, hipertensiune arterială și vărsături.

Cele mai frecvente reacții adverse grave la pacienții cu CTD (incidență \geq 1%) sunt diaree, revărsat pleural, pneumonie, embolism pulmonar, dispnee, hipertensiune arterială, anemie, tromboză venoasă profundă, hipocalcemie, osteonecroză a maxilarului, durere, sindrom de eritrodisezie palmo-plantară, vărsături și insuficiență renală.

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (cu cel puțin 25% din pacienți) la populația CTD au inclus diaree, SEPP, hipertensiune arterială, fatigabilitate, scăderea apetitului alimentar, greață, creșterea ALT, creșterea AST și hipocalcemie.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate provenite din baza de date care include pacienții tratați cu cabozantinib în monoterapie pentru indicațiile CCR, CHC și CTD (n=1128) sau raportate ulterior punerii pe piață sunt prezentate în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență. Frecvențele se bazează pe toate gradele și sunt definite astfel: foarte frecvente (\geq 1/10), frecvente (\geq 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (\geq 1/1000 și < 1/100), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse la medicament (RAM) raportate în studiile clinice sau ulterior introducerii pe piață la pacienții tratați cu cabozantinib în monoterapie

Infecții și infestări

Frecvente	abces, pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	anemie, trombocitopenie
Frecvente	neutropenie, limfopenie
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	Hipotiroidism*
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar, hipomagneziemie, hipokaliemie, hipoalbuminemie
Frecvente	deshidratare, hipofosfatemie, hiponatremie, hipocalcemie, hiperkaliemie, hiperbilirubinemie, hiperglicemie, hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	disgeuzie, cefalee, amețală
Frecvente	neuropatie periferică ^a
Mai puțin frecvente	convulsie, accident vascular cerebral, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	tinitus
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	infarct miocardic acut
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hipertensiune arterială, hemoragie ^{b*}
Frecvente	tromboză venoasă ^c
Mai puțin frecvente	criză hipertensivă, tromboză arterială, embolism arterial
Cu frecvență necunoscută	anevrisme și disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	disfonie, dispnee, tuse
Frecvente	embolie pulmonară
Mai puțin frecvente	pneumotorax
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree*, greață, vărsături, stomatită, constipație, durere abdominală, dispepsie
Frecvente	perforație gastrointestinală*, pancreatită, fistulă*, boală de reflux gastro-esofagian, hemoroizi, durere orală, xerostomie, disfagie
Mai puțin frecvente	glosodinie
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	encefalopatie hepatică*
Mai puțin frecvente	hepatită colestatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupție cutanată tranzitorie
Frecvente	prurit, alopecie, xerodermie, dermatită acneiformă, schimbarea culorii părului, hiperkeratoză, eritem
Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere la nivelul extremităților
Frecvente	spasme musculare, artralgie
Mai puțin frecvente	Osteonecroză de maxilar
Cu frecvență necunoscută	vasculită cutanată
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	proteinurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	oboseală, inflamație a mucoaselor, astenie, edem periferic
Investigații diagnostice^d	

Foarte frecvente	scădere a greutateii corporale, valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale ALT, AST
Frecvente	valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale ALP, valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale GGT, valori crescute ale creatininemiei, valori crescute ale amilazemiei, ale lipazei serice, valori crescute ale colesterolemiei, valori crescute ale trigliceridemiei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Mai puțin frecvente	complicații ale plăgilor chirurgicale ^e

* Vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate pentru caracterizare ulterioară.

^a incluzând polineuropatie; neuropatia periferică este în principal senzitivă

^b Incluzând epistaxisul ca cea mai frecvent raportată reacție adversă

^c Toate tipurile de tromboze venoase, incluzând tromboză venoasă profundă

^d Pe baza reacțiilor adverse raportate

^e Vindecare întârziată, complicații la locul de incizie și dehiscență la nivelul rănilor.

Cabozantinib în combinație cu nivolumab în CCR avansat de primă linie

Rezumatul profilului de siguranță

Atunci când cabozantinib este administrat în asociere cu nivolumab, se va consulta RCP nivolumab înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare despre profilul de siguranță al nivolumab în monoterapie, vă rugăm să consultați RCP nivolumab.

În setul de date provenit din administrarea cabozantinib în doză de 40 mg o dată pe zi în asociere cu nivolumab 240 mg la fiecare două săptămâni în CCR (n = 320), cu o perioadă de monitorizare minimă de 16 luni, cele mai frecvente reacții adverse grave la medicament (incidență $\geq 1\%$) sunt diaree, pneumonită, embolie pulmonară, pneumonie, hiponatremie, febră, insuficiență suprarenală, vărsături, deshidratare.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 25\%$) au fost diaree, oboseală, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, stomatită, dureri musculo-scheletice, hipertensiune arterială, erupții cutanate tranzitorii, hipotiroidie, scăderea poftei de mâncare, greață, dureri abdominale. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (gradul 1 sau 2).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse identificate în studiul clinic al cabozantinib în asociere cu nivolumab sunt enumerate în Tabelul 3, în funcție de clasa MedDRA pe aparate, sisteme și organe și categorii de frecvență. Frecvențele se bazează pe toate clasele și sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1 / 10$), frecvente ($\geq 1 / 100$ la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1 / 1.000$ până la $< 1/100$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse pentru cabozantinib în asociere cu nivolumab

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator superior
Frecvente	pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	hipersensibilitate (inclusiv reacție anafilactică)
Mai puțin frecvente	reacție de hipersensibilitate legată de administrarea perfuziei
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	hipotiroidism, hipertiroidism
Frecvente	insuficiență suprarenală
Mai puțin frecvente	hipofizită, tiroidită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scăderea apetitului alimentar
Frecvente	deshidratare

Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	disgeuzie, amețeli, cefalee
Frecvente	neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	encefalită autoimună, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	tinitus
Tulburări oculare	
Frecvente	xeroftalmie, vedere încețoșată
Mai puțin frecvente	uveită
Tulburări cardiace	
Frecvente	fibrilație atrială, tahicardie
Mai puțin frecvente	miocardită
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
Frecvente	tromboză ^a
Mai puțin frecvente	Embolism arterial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	disfonie, dispnee, tuse
Frecvente	pneumonită, embolie pulmonară, epistaxis, efuziune pleurală
Mai puțin frecvente	pneumotorax
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, constipație, stomatită, dureri abdominale, dispepsie
Frecvente	colită, gastrită, dureri orale, xerostomie, hemoroizi
Mai puțin frecvente	pancreatită, perforație a intestinului subțire ^b , glosodinie
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	hepatită
Cu frecvență necunoscută	Ductopenie (sindromul dispariției căilor biliare intrahepatice) ^c
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupții cutanate tranzitorii ^d , prurit
Frecvente	alopecie, xerodermie, eritem, schimbarea culorii părului
Mai puțin frecvente	psoriazis, urticarie
Cu frecvență necunoscută	vasculită cutanată
Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	dureri musculo-scheletale ^e , artralgie, spasme musculare
Frecvente	artrită
Mai puțin frecvente	miopatie, osteonecroză de maxilar, fistulă
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte frecvente	proteinurie
Frecvente	insuficiență renală, leziuni renale acute
Mai puțin frecvente	nefrită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, pirexie, edem
Frecvente	durere, durere toracică
Investigații diagnostice^f	

Foarte frecvente	creșterea valorii ALT, creșterea valorii AST, hipofosfatemie, hipocalcemie, hipomagnezemie, hiponatremie, hiperglicemie, limfopenie, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, trombocitopenie, creșterea valorii creatininei, anemie, leucopenie, hiperpotasemie, neutropenie, hipercalcemie, hipoglicemie, hipopotasemie, creșterea valorii bilirubinei totale, hipermagnezemie, hipernatremie, scădere în greutate
Frecvente	creșterea colesterolului din sânge, hipertrigliceridemie

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în tabelul 3 să nu fie atribuite pe deplin doar cabozantinib, dar pot fi contribuții ale afecțiunii de fond sau ale tratamentului în asociere cu nivolumab.

- a Tromboza reprezintă un termen compus care include tromboza venei portale, tromboza venei pulmonare, tromboza pulmonară, tromboza aortică, tromboza arterială, tromboza venoasă profundă, tromboza venoasă pelvină, tromboza venei cave, tromboza venoasă, tromboza venoasă la nivelul membrelor
- b Au fost raportate cazuri letale
- c Cu expunere anterioară sau concomitentă la inhibitorul punctului de control imun
- d Erupțiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include dermatită, dermatită acneiformă, dermatită buloasă, erupție exfoliativă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată foliculară, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă și erupție medicamentoasă
- e Durerea musculo-scheletală este un termen compus care include dureri de spate, dureri osoase, dureri toracice musculo-scheletale, disconfort musculo-scheletal, mialgie, dureri la nivelul gâtului, dureri la nivelul extremităților, dureri de coloană vertebrală
- f Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă proporția pacienților care au prezentat o agravare față de valoarea inițială a parametrilor de laborator, cu excepția scăderii greutății, a creșterii valorii colesterolemiei și a hipertrigliceridemiei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele pentru următoarele reacții provin de la pacienți cărora li s-a administrat CABOMETRYX 60 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în monoterapie, în studiile pivot CCR după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV, de la pacienți cu CCR netratați anterior, de la pacienți cu CHC după o schemă de terapie sistemică administrată anterior și de la pacienții cu CTD refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA) care au prezentat progresie în cursul terapiilor sistemice administrate anterior sau la pacienții cărora li s-a administrat CABOMETRYX 40 mg o dată pe zi, pe cale orală, în combinație cu nivolumab în CCR avansat de primă linie (vezi pct. 5.1).

Perforație gastro-intestinală (GI) (vezi pct.4.4)

În studiul CCR după ce s-a urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR), perforațiile GI au fost raportate la 0,9% (3/331) dintre pacienții din studiul CCR tratați cu cabozantinib. Evenimentele au fost de gradul 2 sau 3. Timpul median până la debut a fost de 10,0 săptămâni.

În studiul CCR (CABOSUN) la pacienții netratați anterior, perforațiile GI au fost raportate la 2,6% (2/78) dintre pacienții tratați cu cabozantinib. Evenimentele au fost de gradul 4 și 5.

În studiul CHC (CELESTIAL), perforațiile GI au fost raportate la 0,9% dintre pacienții tratați cu cabozantinib (4/467). Toate evenimentele au fost de grad 3 sau 4. Timpul mediu până la debut a fost de 5,9 săptămâni.

În studiul pentru indicația CTD (COSMIC-311), perforațiile GI gradul 4 au fost raportate la un pacient (0,6%) dintre pacienții tratați cu cabozantinib și au apărut după 14 săptămâni de tratament.

Incidența perforațiilor GI a fost de 1,3% (4/320) pacienți tratați în combinație cu nivolumab în CCR avansat în tratamentul de primă linie (CA2099ER). Un eveniment a fost de gradul 3, două evenimente au fost de gradul 4 și un eveniment a fost de gradul 5 (letal).

În programul clinic cu cabozantinib s-au produs perforații letale.

Encefalopatie hepatică (vezi pct.4.4)

În studiul CHC (CELESTIAL), encefalopatia hepatică (encefalopatia hepatică, encefalopatia, encefalopatia hiperamonemică) a fost raportată la 5,6% dintre pacienții tratați cu cabozantinib (26/467); evenimentele cu gradul 3-4 în 2,8% și un eveniment de gradul 5 (0,2%). Timpul mediu până la debut a fost de 5,9 săptămâni. Nu au fost raportate cazuri de encefalopatie hepatică în studiile CCR (METEOR, CABOSUN și CA2099ER) și în studiul CTD (COSMIC-311).

Diaree (vezi pct.4.4)

În studiul la CCR urmând terapia anterioară cu FCEV (METEOR), a fost raportată diareea la 74% dintre pacienții cu CCR tratați cu cabozantinib (245/331); evenimente de grad 3-4 la 11%. Timpul mediu până la debut a fost de 4,9 săptămâni.

În studiul CCR (CABOSUN) cu pacienți netratați anterior, a fost raportată diaree la 73% dintre pacienții tratați cu cabozantinib (57/78), iar evenimentele de grad 3-4 la 10%.

În studiul CHC (CELESTIAL), diareea a fost raportată la 54% dintre pacienții tratați cu cabozantinib (251/467); evenimente de gradul 3-4 la 9,9%. Timpul mediu până la debutul tuturor evenimentelor a fost de 4,1 săptămâni. Diareea a determinat modificări ale dozei, întreruperi și discontinuări la 84/467 (18%), 69/467 (15%) și 5/467 (1%), respectiv, din subiecți.

În studiul CTD (COSMIC-311), diareea a fost raportată la 62% dintre pacienții tratați cu cabozantinib (105/170); evenimentele de Grad 3-4 au fost raportate la 7,6% dintre pacienți. Diareea a dus la reducerea dozei sau întreruperea administrării la 24/170 (14%) și, respectiv, la 36/170 (21%) dintre subiecți.

Incidența diareei a fost raportată la 64,7% (207/320) dintre pacienții tratați în combinație cu nivolumab în CCR avansat în tratamentul de primă linie (CA2099ER); evenimente de grad 3-4 în 8,4% (27/320). Timpul median până la debutul tuturor evenimentelor a fost de 12,9 săptămâni. Întârzierea administrării dozei sau reducerea dozei a apărut la 26,3% (84/320) și respectiv întreruperea tratamentului s-a făcut la 2,2% (7/320) dintre pacienții cu diaree.

Fistule (vezi pct.4.4)

În studiul CCR după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR), fistulele au fost raportate la 1,2% (4/331) dintre pacienții tratați cu cabozantinib, acest procent incluzând fistule anale la 0,6% (2/331) dintre pacienții tratați cu cabozantinib. Un eveniment a fost de gradul 3; celelalte au fost de gradul 2. Timpul median până la debut a fost de 30,3 săptămâni.

În studiul CCR (CABOSUN) la pacienții netratați anterior nu au fost raportate cazuri de fistule.

În studiul HCC (CELESTIAL), fistulele au fost raportate la 1,5% (7/467) dintre pacienții cu HCC. Timpul mediu până la debut a fost de 14 săptămâni.

În studiul CTD (COSMIC-311), fistulele (două fistule anale și o fistula faringiană) au fost raportate la 1,8% (3/170) dintre pacienții tratați cu cabozantinib.

Incidența fistulei a fost raportată la 0,9% (3/320) dintre pacienții tratați în combinație cu nivolumab în CCR avansat în tratamentul de primă linie (CA2099ER), iar severitatea a fost de gradul 1.

Fistulele letale au apărut în programul clinic cu cabozantinib.

Hemoragie (vezi pct.4.4)

În studiul CCR după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR), incidența evenimentelor hemoragice severe (gradul ≥ 3) a fost de 2,1% (7/331) la pacienții din studiul CCR tratați cu cabozantinib. Timpul median până la debut a fost de 20,9 săptămâni.

În studiul CCR (CABOSUN) la pacienții netratați anterior, incidența evenimentelor hemoragice severe (grad ≥ 3) a fost de 5,1% (4/78) la pacienții cu CCR tratați cu cabozantinib.

În studiul CHC (CELESTIAL), incidența evenimentelor hemoragice severe (grad ≥ 3) a fost de 7,3% la pacienții tratați cu cabozantinib (34/467). Timpul mediu până la debut a fost de 9,1 săptămâni.

Incidența hemoragiei \geq grad 3 a fost la 1,9% (6/320) dintre pacienții tratați în asociere cu nivolumab în CCR avansat în tratamentul de primă linie (CA2099ER).

În studiul CTD (COSMIC-311), incidența evenimentelor hemoragice severe (grad ≥ 3) a fost de 2,4% la pacienții tratați cu cabozantinib (4/170). Timpul median până la debut a fost de 80,5 zile.

În programul clinic cu cabozantinib s-au produs hemoragii letale.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (vezi pct.4.4)

În studiile METEOR, CABOSUN, CA2099ER, CELESTIAL, nu a fost raportat niciun caz de SEPR, însă SEPR a fost raportat la un pacient în studiul CTD (COSMIC-311) și rar în alte studii clinice (la 2/4872 pacienți; 0.04%).

Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice atunci când cabozantinib este combinat cu nivolumab pentru tratamentul CCR

Într-un studiu clinic efectuat pe pacienți cu CCR netratați anterior care au primit cabozantinib în asociere cu nivolumab, au fost observate cu incidență mai mare creșteri de grad 3 și 4 ale valorilor ALT (10,1%) și ale valorilor AST (8,2%), față de monoterapia cu cabozantinib la pacienții cu CCR avansat (valoarea ALT a crescut cu 3,6% și valoarea AST a crescut cu 3,3% în studiul METEOR). La pacienții cu creșteri de grad ≥ 2 ale valorilor ALT sau AST (n=85): intervalul median până la debut a fost de 10,1 săptămâni (interval: 2,0 până la 106,6 săptămâni). La pacienții cu ALT sau AST crescut de grad ≥ 2 rezoluția până la gradele 0-1 a survenit la 91% dintre pacienți cu intervalul median până la rezoluție de 2,29 săptămâni (interval: 0,4 până la 108,1 săptămâni).

În rândul celor 45 pacienți cu creșteri de grad ≥ 2 ale valorilor ALT sau AST pentru care s-a reluat administrarea în monoterapie fie cu cabozantinib (n = 10), fie cu nivolumab (n = 10) sau pentru care s-a reluat administrarea ambelor medicamente (n=25), recurența creșterilor de grad ≥ 2 ale valorilor ALT sau AST a fost observată la 4 pacienți cărora li s-a administrat cabozantinib, la 3 pacienți cărora li s-a administrat nivolumab și la 8 pacienți care au primit atât cabozantinib, cât și nivolumab.

Hipotiroidism

În studiul efectuat în CCR cu terapie anterioară țintită asupra FCEV (METEOR), incidența hipotiroidismului a fost de 21% (68/331).

În studiul CCR cu pacienți netratați anterior (CABOSUN), incidența hipotiroidismului a fost de 23% (18/78) la pacienții CCR tratați cu cabozantinib.

În studiul HCC (CELESTIAL), incidența hipotiroidismului a fost de 8,1% (38/467) la pacienții tratați cu cabozantinib și evenimentele de gradul 3 la 0,4% (2/467).

În studiul CTD (COSMIC-311), incidența hipotiroidismului a fost de 2,4% (4/170), toate evenimentele fiind de gradul 1-2, fără a necesita modificarea tratamentului.

În combinație cu nivolumab în CCR avansat în tratamentul de primă linie (CA2099ER), incidența hipotiroidismului a fost de 35,6% (114/320) dintre pacienții tratați.

Copii și adolescenți (vezi pct. 5.1)

În studiul ADVL1211, un studiu de creștere limitată a dozei de cabozantinib la copii și adolescenți cu tumori solide recurente sau refractare, inclusiv tumori ale SNC, următoarele evenimente precum creșterea aspartat aminotransferazei (AST) (foarte frecvent, 76,9%), creșterea alanin aminotransferazei (ALT) (foarte frecvent, 71,8%), scăderea numărului de limfocite (foarte frecvent, 48,7%), scăderea numărului de neutrofile (foarte frecvent, 35,9%), creșterea lipazei (foarte frecvent, 33,3%) au fost observate cu o frecvență mai mare la toți subiecții pentru toate grupurile în tratament incluse în populația de siguranță (N=39), comparativ cu adulții. Ratele crescute pentru acești Termeni Preferențiali (TP) se referă la orice grad, precum și la gradul 3/4 al acestor RA (reacții adverse). Reacțiile adverse raportate sunt în concordanță calitativ cu profilul de siguranță recunoscut pentru cabozantinib la populațiile adulte. Cu toate acestea, numărul mic de subiecți împiedică o evaluare concludentă a tendințelor și frecvențelor și o comparație ulterioară cu profilul de siguranță recunoscut al cabozantinibului.

În studiul ADVL1622 efectuat cu cabozantinib la copii și adulți tineri cu următoarea stratificare în funcție de tumorile solide: sarcom Ewing, rhabdomyosarcom, sarcoame ale țesuturilor moi non-rhabdomyosarcom (NRSTS), osteosarcom, tumora Wilms și alte tumori solide rare (cohortă nestatistică), profilul de siguranță al copiilor și adulților tineri tratați cu cabozantinib din toate straturile a fost comparabil cu cel observat la adulții tratați cu cabozantinib.

Lărgirea liniei epifizare a fost observată la copiii cu cartilaje de creștere deschise atunci când au fost tratați cu cabozantinib.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament antineoplazic, inhibitor de protein-kinază, codul ATC: L01EX07.

Mecanism de acțiune

Cabozantinib este o moleculă mică, care inhibă receptorii multipli ai tirozin-kinazei (RTK) implicați în creșterea tumorală și angiogenează, remodelarea osoasă patologică, rezistența la medicament și progresia metastatică a cancerului. Cabozantinib a fost evaluat din punct de vedere al activității sale inhibitorii față de o multitudine de kinaze și a fost identificat ca inhibitor al receptorilor MET (proteina receptoare a factorului de creștere al hepatocitelor) și al FCEV (factorul de creștere al endoteliului vascular). În plus, cabozantinib inhibă și alte tirozin-kinaze, inclusiv receptorul GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptorul factorului celulelor stem (KIT), TRKP, tirozin-kinaza-3 similară Fms (FLT3) și TIE-2.

Efecte farmacodinamice

Cabozantinib a demonstrat o inhibare dependentă de doză a creșterii tumorale, regresiei tumorale și/sau a inhibat metastazele într-o varietate largă de modele tumorale în experiența preclinică.

Electrofiziologie cardiacă

O creștere față de momentul de referință a intervalului QT corectat după metoda Fridericia (QTcF) de 10 – 15 ms în Ziua 29 (dar nu în Ziua 1) în urma inițierii tratamentului cu cabozantinib (la o doză de 140 mg o dată pe zi) a fost observată într-un studiu clinic controlat, efectuat la pacienți cu cancer tiroidian medular. Acest efect nu a fost asociat cu o modificare în morfologia formei unde cardiace sau noi ritmuri. Niciunul dintre subiecții tratați cu cabozantinib în acest studiu și niciunul dintre subiecții tratați cu cabozantinib în studiile CCR sau CHC (la o doză de 60 mg) nu a prezentat un QTcF confirmat > 500 ms.

Eficacitate și siguranță clinică

Carcinomul cu celule renale

Studiu randomizat la pacienții cu CCR care au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR)

Siguranța și eficacitatea CABOMETYX în tratamentul carcinomului celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV au fost evaluate într-un studiu de faza 3 randomizat, deschis, multicentric (METEOR). Pacienții (N = 658) cu CCR avansat, cu o componentă celulară netă, tratați anterior cu cel puțin 1 inhibitor tirozin-kinazic al receptorului VEGF (VEGFR TKI) au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra cabozantinib (N = 330) sau everolimus (N = 328). Au fost acceptați pacienții cu alte tratamente anterioare, inclusiv citokine și anticorpi care au țintit VEGF, receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) sau liganzii acestuia. Au fost acceptați pacienți cu metastaze cerebrale tratate. Supraviețuirea fără progresie (SFP) a fost evaluată de un comitet independent de evaluare radiologică în regim orb, iar analiza primară a fost efectuată în rândul primilor 375 de subiecți randomizați. Criteriile finale secundare de

eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea globală (SG). Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 8 săptămâni în primele 12 luni, iar apoi la interval de 12 săptămâni.

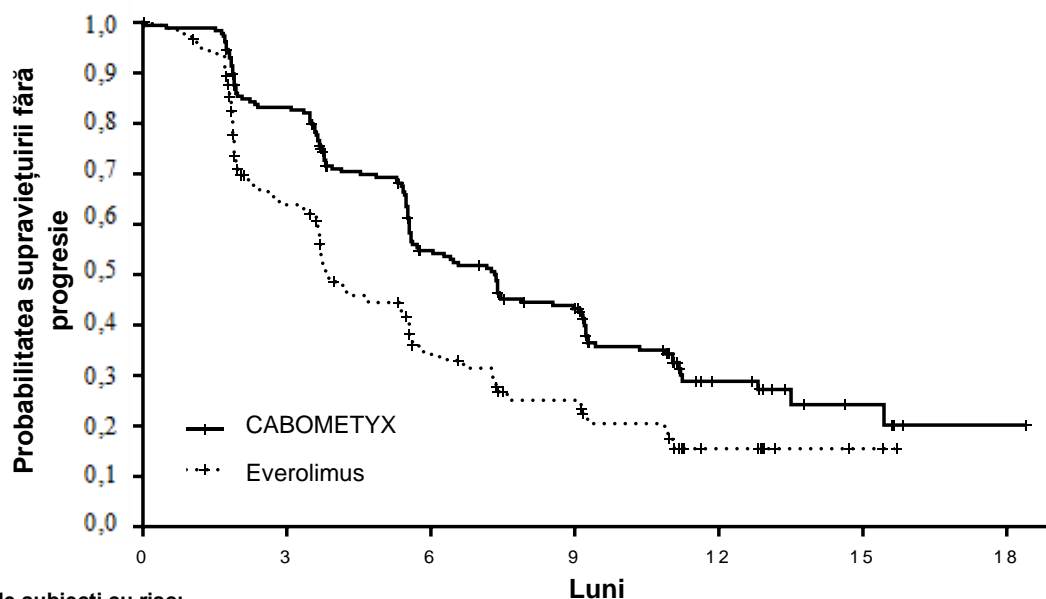
Caracteristicile demografice și de boală la momentul de referință au fost similare între grupurile de tratament cu cabozantinib și everolimus. Majoritatea pacienților au fost bărbați (75%), cu o medie de vârstă de 62 ani. Șaptezeci și unu la sută (71%) au utilizat anterior doar un VEGFR TKI; 41% dintre pacienți au fost tratați cu sunitinib, ca singur VEGFR TKI administrat anterior. Potrivit criteriilor Centrului oncologic Memorial Sloan Kettering (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), pentru categoria de prognostic de risc, 46% dintre pacienți au fost în grupul favorabil (0 factori de risc), 42% au fost în grupul intermediar (1 factor de risc) și 13% au fost în grupul nefavorabil (2 sau 3 factori de risc). Cincizeci și patru la sută (54%) dintre pacienți au avut 3 sau mai multe organe cu boală metastatică, inclusiv plămâni (63%), ganglioni limfatici (62%), ficat (29%) și os (22%). Durata mediană a tratamentului a fost de 7,6 luni (interval 0,3 – 20,5) pentru pacienții tratați cu cabozantinib și de 4,4 luni (interval 0,21 – 18,9) pentru pacienții tratați cu everolimus.

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic în SFP pentru cabozantinib, comparativ cu everolimus (Figura 1 și Tabelul 4). Odată cu analiza SFP a fost efectuată și o analiză intermediară planificată privind SG, aceasta neatingând limita intermediară pentru semnificație statistică (202 evenimente, IR = 0,68 [0,51, 0,90], $p = 0,006$). În cadrul unei analize intermediare ulterioare neplanificate privind SG a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic pentru pacienții randomizați în grupul de tratament cu cabozantinib, comparativ cu cei din grupul tratat cu everolimus (320 evenimente, mediană de 21,4 luni, față de 16,5 luni; IR = 0,66 [0,53, 0,83], $p = 0,0003$; Figura 2). Au fost observate rezultate comparabile pentru SG în cadrul unei analize de urmărire (descriptivă) a 430 de evenimente.

Analizele exploratorii ale SFP și SG în populația ITT au produs, de asemenea, rezultate concordante favorabile cabozantinib, comparativ cu everolimus în diferite subgrupuri în funcție de vârstă (< 65 ani față de ≥ 65 ani), sex, grupul de risc MSKCC (favorabil, intermediar, nefavorabil), statusul ECOG (0 față de 1), timpul de la diagnosticare până la randomizare (< 1 an față de ≥ 1 an), statusul MET al tumorii (crescut comparativ cu scăzut comparativ cu necunoscut), metastaze la nivelul osului (absență față de prezență), metastaze viscerale (absență față de prezență), metastaze viscerale și osoase (absență față de prezență), numărul VEGFR-TKI utilizate anterior (1 față de ≥ 2), durata primului tratament cu VEGFR-TKI (≤ 6 luni față de > 6 luni).

Constatările privind rata de răspuns obiectiv sunt rezumate în Tabelul 5.

Figura 1: Curba Kaplan Meier pentru timpul de supraviețuire fără progresia bolii, conform comitetului independent de evaluare radiologică la subiecții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (primii 375 pacienți randomizați) (METEOR)



Număr de subiecți cu risc:

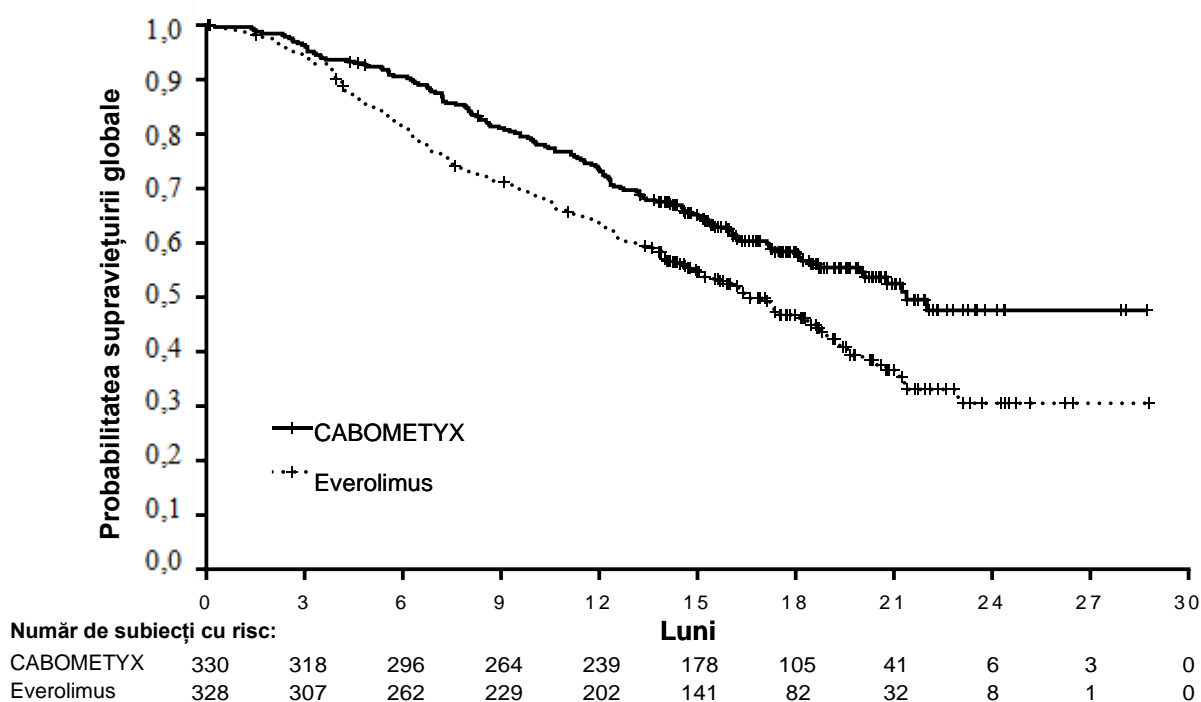
	0	3	6	9	12	15	18
CABOMETYX	187	152	92	68	20	6	2
Everolimus	188	99	46	29	10	2	0

Tabelul 4: Rezumatul constatărilor privind SFP conform comitetului independent de evaluare radiologică la pacienții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR)

Criteriul principal de evaluare	Populația analizei primare SFP		Populația în intenție de tratament	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediana SFP (Î 95%), luni	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
IR (Î 95%), valoarea p ¹	0,58 (0,45, 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p < 0,0001	

¹ test stratificat log-rank

Figura 2: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale la pacienții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR)



Tabelul 5: Rezumatul constatrilor privind RRO conform evaluării comitetului radiologic independent (CRI) și a investigatorului la pacienții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV

Criteriul principal de evaluare	RRO la populația în intenție de tratament pentru analiza primară (CRI)		RRO la populația în intenție de tratament conform evaluării investigatorului	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
RRO (numai răspunsuri parțiale) (Î 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
valoarea p ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Răspuns parțial	17%	3%	24%	4%
Valoarea mediană a timpului până la primul răspuns, luni (Î 95%)	1,91 (1,6, 11,0)	2,14 (1,9, 9,2)	1,91 (1,3, 9,8)	3,50 (1,8, 5,6)
Boală stabilă drept cel mai bun răspuns	65%	62%	63%	63%
Boală progresivă drept cel mai bun răspuns	12%	27%	9%	27%

¹ testul chi-pătrat

Studiu randomizat cu privire la pacienții cu carcinom cu celule renale netratați anterior (CABOSUN)

Siguranța și eficacitatea CABOMETYX în tratamentul carcinomului celular renal la pacienții netratați anterior au fost evaluate într-un studiu randomizat, deschis, multicentric (CABOSUN). Au fost randomizați (1:1) pacienții (N=157) netratați anterior cu CCR în stadiu avansat local sau metastatic cu o componentă celulară

clară, urmând să li se administreze cabozantinib (N=79) sau sunitinib (N=78). Pacienții aveau boală cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil, conform definiției în categoriile de grupuri de risc a Consorțiului Internațional al Bazei de Date pentru CCR Metastatic (IMDC). Pacienții au fost clasificați după grupul de risc IMDC și prezența metastazelor osoase (da/nu). Aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat o nefrectomie înainte de debutul tratamentului.

Pentru boala cu risc intermediar, au fost îndepliniți unul sau doi dintre următorii factori de risc, în timp ce pentru boala cu risc crescut/nefavorabil au fost îndepliniți trei sau mai mulți factori: timpul de la diagnosticarea CCR până la tratamentul sistemic <1 an, Hgb <LIN, calcemie corectată > LSVN, KPS<80%, numărul neutrofilelor > LSVN și numărul trombocitelor > LSVN.

Obiectivul primar a fost SFP. Obiectivele secundare de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea globală (SG). Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni.

Caracteristicile de bază demografice și ale bolii au fost similare între brațele cabozantinib și sunitinib. Majoritatea pacienților au fost bărbați (78%) cu o vârstă mediană de 62 de ani. Distribuția pacienților după grupurile de risc IMDC a fost de 81% intermediar (1-2 factori de risc) și 19% crescut/nefavorabil (≥ 3 factori de risc). Majoritatea pacienților (87%) au avut statut de performanță ECOG de 0 sau 1; 13% aveau un statut de performanță ECOG de 2. Treizeci și șase la sută (36%) dintre pacienți aveau metastaze osoase.

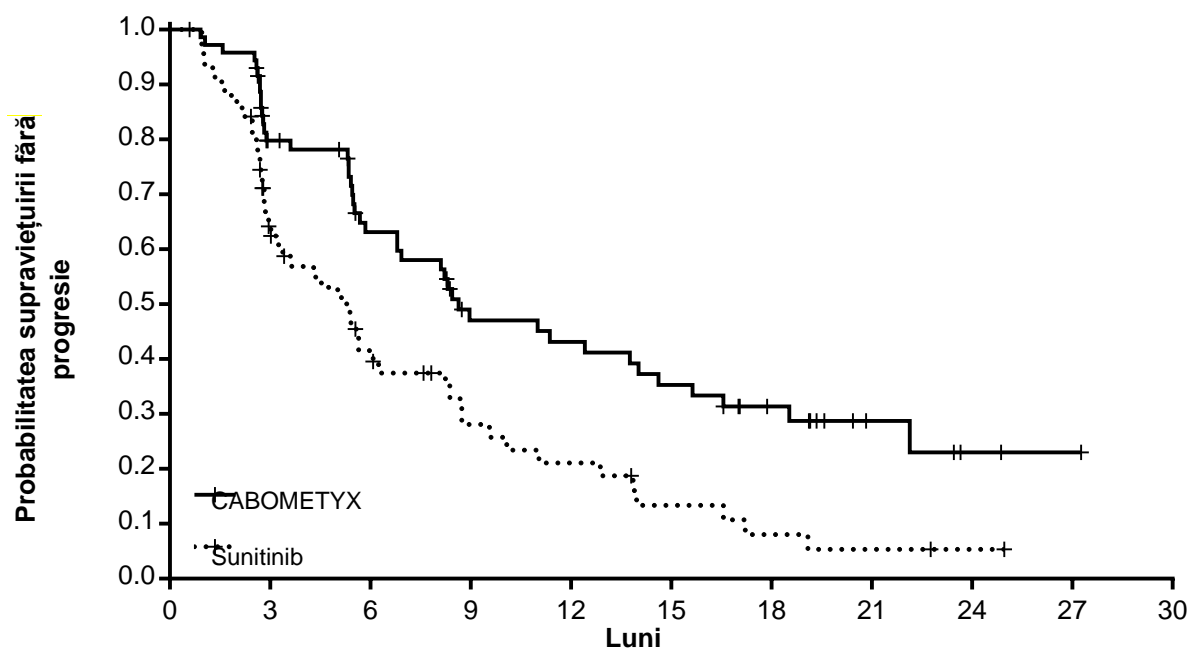
O creștere semnificativă statistic a SFP, evaluată retrospectiv de către un Comitet independent de radiologie (IRC), a fost demonstrată pentru cabozantinib comparativ cu sunitinib (Figura 3 și Tabelul 6). A existat o consistență între rezultatele analizei investigatorului și analiza IRS au SFP.

Pacienții cu statut pozitiv și negativ al TEP au prezentat un efect favorabil al cabozantinib comparativ cu sunitinib, cu o activitate mai mare la pacienții cu statut pozitiv al TEP în comparație cu pacienții cu statut negativ al TEP (RR = 0,32 (0,16, 0,63) vs 0,67 (0,37, 1,23)).

Tratamentul cu cabozantinib a fost asociat cu o tendință de supraviețuire mai lungă în comparație cu sunitinib (Tabelul 6). Studiul nu a fost alimentat pentru analiza OS și datele sunt imature.

Rezultatele cu privire la rata de răspuns obiectiv (RRO) sunt prezentate în tabelul 6.

Figura 3: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresie după IRC la subiecții fără tratament anterior



Număr de subiecți cu risc:

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

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea la subiecții cu CCR netratați anterior (populație ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Supraviețuire fără progresie (SFP) în funcție de IRC ^a		
SFP mediană în luni (95% ÎÎ)	8.6 (6.2, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
Raport de risc (95% ÎÎ); stratificat ^{b,c}	0.48 (0.32, 0.73)	
Valoare p logaritmică pe două fețe: stratificată ^b	p=0.0005	
Supraviețuire fără progresie (SFP) în funcție de Investigatori		
SFP mediană în luni (95% ÎÎ)	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
Raport de risc (95% ÎÎ); stratificat ^{b,c}	0.56 (0.37, 0.83)	
Valoare p logaritmică pe două fețe: stratificată ^b	p=0.0042	
Supraviețuire globală		
SG mediană în luni (95% ÎÎ)	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
Raport de risc (95% ÎÎ); stratificat ^{b,c}	0.74 (0.47, 1.14)	
Rata obiectivă de răspuns n (%) în funcție de IRC		
Răspunsuri complete	0	0
Răspunsuri parțiale	16 (20)	7 (9)
RRO (doar răspunsuri parțiale)	16 (20)	7 (9)
Boală stabilă	43 (54)	30 (38)
Boală progresivă	14 (18)	23 (29)
Rata obiectivă de răspuns n (%) în funcție de investigatori		
Răspunsuri complete	1 (1)	0

Răspunsuri parțiale	25 (32)	9 (12)
RRO (doar răspunsuri parțiale)	26 (33)	9 (12)
Boală stabilă	34 (43)	29 (37)
Boală progresivă	14 (18)	19 (24)

^a în conformitate cu cenzura UE

^b Factorii de stratificare pe IxRS cuprind categorii de risc IMDC (risc intermediar, risc crescut/nefavorabil și metastaze osoase (da, nu)

^c Estimată folosind modelul de risc proporțional Cox ajustat pentru factorii de stratificare pe IxRS. Rata de risc <1 indică supraviețuirea fără progresie în favoarea cabozantinib

Studiu randomizat de fază 3 cabozantinib în asociere cu nivolumab vs. sunitinib (CA2099ER)

Siguranța și eficacitatea cabozantinib 40 mg pe zi pe cale orală în asociere cu nivolumab 240 mg intravenos la fiecare 2 săptămâni pentru tratamentul de primă linie al CCR avansat/metastatic au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA2099ER). Studiul a inclus pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu CCR avansat sau metastatic cu componentă cu celule clare, scor de performanță Karnofsky (KPS) > 70% și boala măsurabilă conform criteriilor RECIST v1.1 indiferent de statusul PD-L1 sau de grupul de risc IMDC. Studiul a exclus pacienții cu boli autoimune sau alte afecțiuni medicale care necesită imunosupresie sistemică, pacienții care au primit tratament anterior cu un anticorp anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4, pacienții cu hipertensiune arterială controlată necorespunzător în ciuda terapiei antihipertensive, metastaze cerebrale active și pe cei cu insuficiență suprarenală necontrolată. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul prognostic IMDC, expresia PD-L1 la nivelul tumorii și de regiunea geografică.

Un total de 651 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie cabozantinib 40 mg o dată pe zi pe cale orală în asociere cu nivolumab 240 mg (n = 323) administrat intravenos la fiecare 2 săptămâni sau sunitinib (n = 328) 50 mg zilnic, administrat oral timp de 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni fără tratament. Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, cu administrarea nivolumab până la 24 de luni. Continuarea tratamentului după progresia inițială a bolii evaluată de investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1 a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării făcute de către investigator. Prima evaluare a tumorii, după evaluarea inițială, a fost efectuată la 12 săptămâni (± 7 zile) după randomizare. Evaluări ulterioare ale tumorii au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni (± 7 zile) până în săptămâna 60, apoi la fiecare 12 săptămâni (± 14 zile) până la progresia radiologică, confirmată de analiză centrală independentă în orb (BICR). Obiectivul primar de eficacitate evaluat a fost SFP, conform determinării de către un BICR. Obiectivele suplimentare de eficacitate au inclus SG și RRO ca parametri secundari cheie.

Caracteristicile initiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 61 de ani (interval: 28-90), cu 38,4% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 9,5% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (73,9%) și caucazieni (81,9%). Opt la sută dintre pacienți au fost asiatici, 23,2% și 76,5% dintre pacienți au avut un scor inițial de performanță KPS de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Distribuția pacienților pe categorii de risc IMDC a fost de 22,6% cu prognostic favorabil, 57,6% cu prognostic intermediar și 19,7% cu prognostic nefavorabil. În ceea ce privește expresia tumorală PD-L1, 72,5% dintre pacienți au avut expresie a PD-L1 <1% sau nedeterminată, iar 24,9% dintre pacienți au avut expresie PD-L1 ≥ 1%. 11,5% dintre pacienți au avut tumori cu caracteristici sarcomatoide. Durata mediană a tratamentului a fost de 14,26 luni (interval: 0,2-27,3 luni) la pacienții tratați cu terapie asociată cabozantinib cu nivolumab și de 9,23 luni (interval: 0,8-27,6 luni) la pacienții tratați cu sunitinib.

Studiul a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic a SFP, SG și RRO la pacienții randomizați la cabozantinib în asociere cu nivolumab comparativ cu sunitinib.

Rezultatele privind eficacitatea din analiza primară (perioadă minimă de monitorizare de 10,6 luni; perioadă mediană de monitorizare de 18,1 luni) sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
PFS per BICR		
Evenimente	144 (44.6%)	191 (58.2%)
<u>Riscul relativ</u> ^a	0.51	
95% Î	(0.41, 0.64)	
valoarea p ^{b, c}	< 0.0001	
Valoarea mediană (95% Î) ^d	16.59 (12.45, 24.94)	8.31 (6.97, 9.69)
SG		
Evenimente	67 (20.7%)	99 (30.2%)
<u>Riscul relativ</u> ^a	0.60	
98.89% Î	(0.40, 0.89)	
Valoarea p ^{b, c, e}	0.0010	
Valoarea mediană (95% Î)	N.E.	N.E. (22.6, N.E.)
Rata (95% Î)		
La 6 luni	93.1 (89.7, 95.4)	86.2 (81.9, 89.5)
RRO per BICR (CR + PR)		
(Î 95%) ^f	180 (55.7%) (50.1, 61.2)	89 (27.1%) (22.4, 32.3)
Diferența între RRO (95% Î) ^g	28.6 (21.7, 35.6)	
valoarea p ^h	< 0.0001	
Răspuns complet (RC)	26 (8.0%)	15 (4.6%)
Răspuns parțial (RP)	154 (47.7%)	74 (22.6%)
Boala stabilă (BS)	104 (32.2%)	138 (42.1%)
Durata mediană a răspunsului^d		
Luni (interval)	20.17 (17.31, N.E.)	11.47 (8.31, 18.43)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2.83 (1.0-19.4)	4.17 (1.7-12.3)

^a Model stratificat de riscuri proporționale Cox. Riscul relativ este al nivolumab și cabozantinib raportat la sunitinib.

^b Valori p pe 2 fețe din testul de log-rang regulat stratificat.

^c Test log-rank stratificat în funcție de scorul de prognostic de risc IMDC (0, 1-2, 3-6), expresia PD-L1 la nivelul tumorii ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminată) și regiunea geografică (SUA/Canada/Europa de vest/Europa de nord, restul lumii) conform datelor înregistrate în IRT.

^d Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

^e Nivelul pentru semnificația statistică este valoarea p $< 0,0111$.

^f Î bazat pe metoda Clopper și Pearson.

^g Diferența ajustată în funcție de stratificare între rata de răspuns obiectiv (nivolumab + cabozantinib - Sunitinib), pe baza testului DerSimonian și Laird

^h Valoarea p pe 2 fețe dintr-un test CMH.

NE = care nu poate fi estimat

Analiza primară a SFP a inclus cenzurare pentru noul tratament anti-cancer (Tabelul 7). Rezultatele pentru SFP cu și fără cenzurare pentru noul tratament anti-cancer au fost constante.

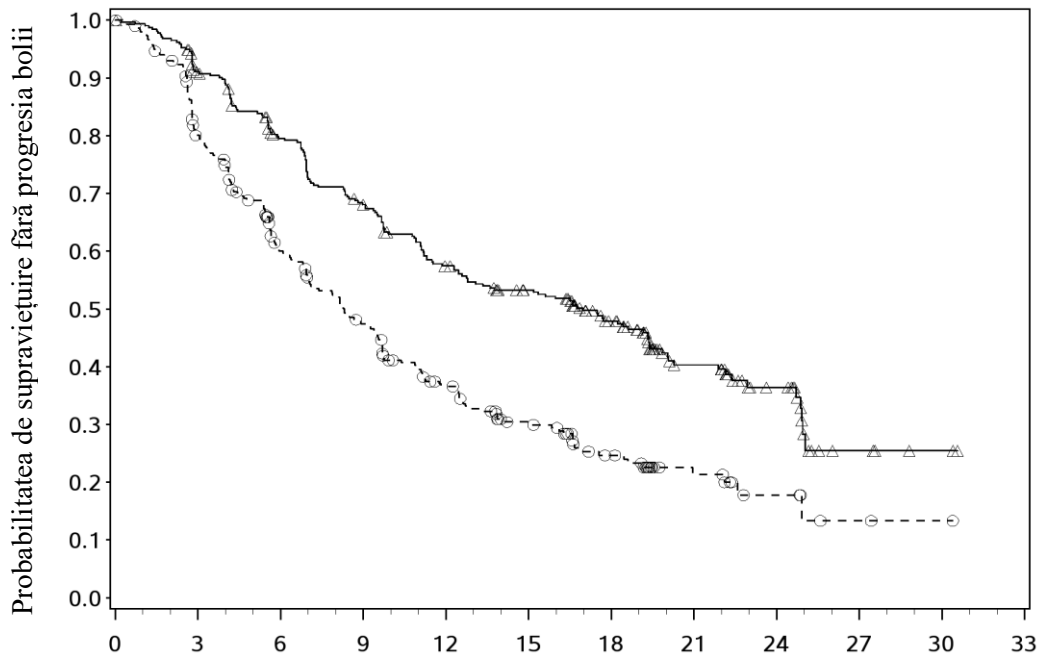
Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu cabozantinib în combinație cu nivolumab comparativ cu sunitinib, indiferent de expresia tumorală a PD L1. SFP mediană pentru expresia tumorală a PD L1 $\geq 1\%$ a fost 13,08 pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și de 4,67 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,45; Î 95%: 0,29, 0,68). Pentru o expresie tumorală a PD L1 $< 1\%$, SFP mediană

a fost de 19,84 luni pentru tratamentul cu cabozantinib în combinație cu nivolumab și de 9,26 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,50; ÎI 95%: 0,38, 0,65).

Beneficiul SFP a fost observat în brațul de tratament cu cabozantinib în combinație cu nivolumab vs. sunitinib, indiferent de categoria de risc (IMDC). SFP mediană pentru grupul cu prognostic favorabil nu a fost atins pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și a fost de 12,81 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,60; ÎI 95%: 0,37, 0,98). SFP mediană pentru grupul cu prognostic intermediar a fost de 17,71 luni pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și de 8,38 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,54; ÎI 95%: 0,41, 0,73). SFP mediană pentru grupul cu prognostic scăzut a fost de 12,29 luni pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și de 4,21 luni în brațul de tratament cu sunitinib (HR = 0,36; ÎI 95%: 0,23, 0,58).

O analiză actualizată a SFP și SG a fost efectuată atunci când toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 16 luni și o perioadă mediană de 23,5 luni (vezi figurile 4 și 5). Riscul relativ SFP a fost de 0,52 (ÎI 95%: 0,43; 0,64). Riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,50; 0,87). Datele actualizate de eficacitate (SFP și SG) în subgrupurile pentru categoriile de prognostic IMDC și nivelurile expresiei PD-L1 au confirmat rezultatele originale. Odată cu analiza actualizată, SFP mediană este atinsă pentru grupul cu prognostic favorabil.

Figura 4: Curbele Kaplan Meier ale SFP (CA2099ER)



Supraviețuire fără progresie conform evaluării BICR (luni)

Numărul de subiecți la risc

Nivolumab + cabozantinib

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

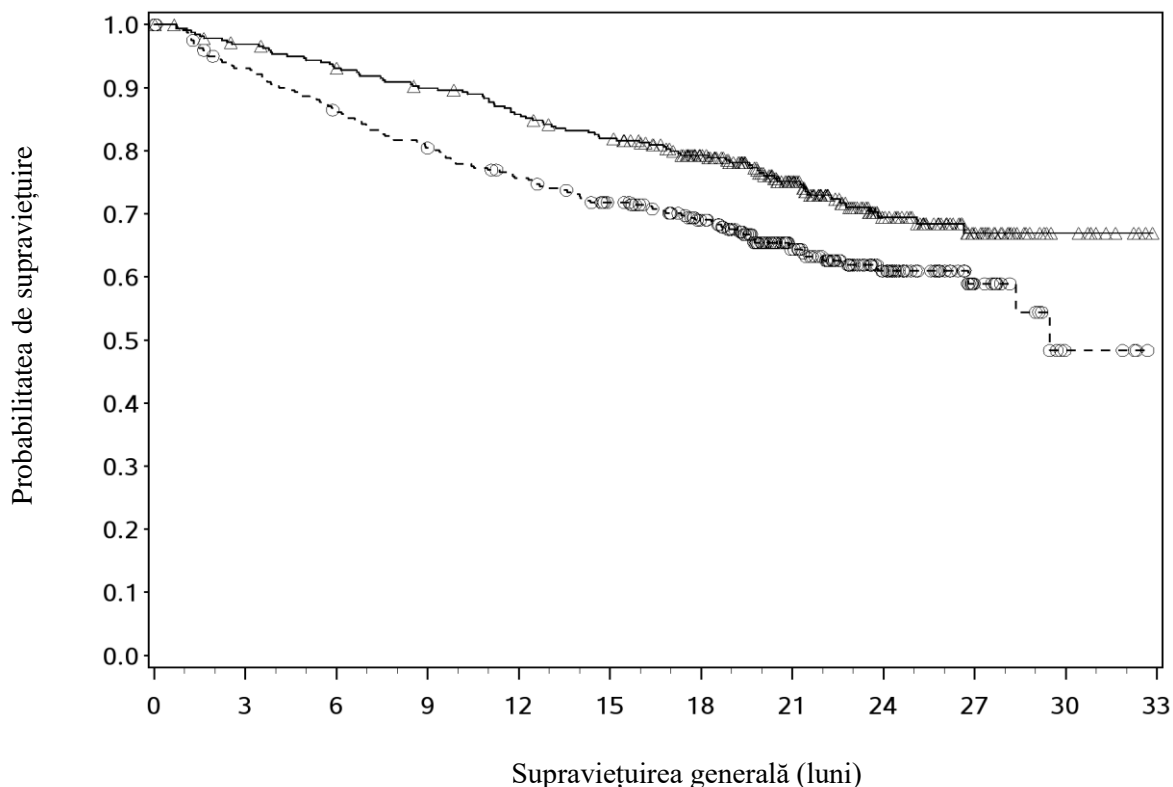
Sunitinib

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

—△— Nivolumab + cabozantinib (evenimente: 175/323), valoarea mediană și ÎÎ 95.0%: 16.95 (12.58, 19.38)

--○-- Sunitinib (evenimente: 206/328), valoarea mediană și ÎÎ 95.0%: 8.31 (6.93, 9.69)

Figura 5: Curbele Kaplan Meier pentru SG (CA2099ER)



Numărul de subiecți expuși riscului

Nivolumab + cabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Nivolumab + cabozantinib (evenimente: 86/323), valoarea mediană și Î 95.0%: NE

--○-- Sunitinib (evenimente: 116/328), valoarea mediană și Î 95.0%: 29.47 (28.35, NE)

Carcinom hepatocelular

Studiu controlat la pacienții cărora li s-a administrat sorafenib (CELESTIAL)

Siguranța și eficacitatea CABOMETYX au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază 3 (CELESTIAL). Pacienții (N = 707) cu CHC care nu au fost supuși tratamentului curativ și care au primit anterior sorafenib pentru boală avansată au fost randomizați (2: 1) pentru a primi cabozantinib (N = 470) sau placebo (N = 237). Pacienții ar fi putut primi o altă terapie sistemică anterioară pentru boala avansată în plus față de sorafenib. Randomizarea a fost stratificată prin etiologia bolii (HBV [cu sau fără VHC], VHC [fără HBV] sau altele), regiunea geografică (Asia, alte regiuni) și prezența extinderii extrahepatice a bolii și/sau a invaziilor macrovasculare (Da, Nu).

Criteriul de evaluare principal al eficacității a fost supraviețuirea globală (SG). Criteriile de evaluare secundare ale eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și rata de răspuns obiectiv (RRO), așa cum a evaluat investigatorul folosind Criteriile de evaluare a răspunsului la tumori solide (RECIST) 1.1. Evaluările tumorii au fost efectuate la fiecare 8 săptămâni. Subiecții au continuat tratamentul în studiu orb după progresia bolii confirmate radiologic în timp ce au beneficiat de beneficii clinice sau până la necesitatea unei terapii locale anticancerogene sistemice sau hepatice direcționate. Trecerea de la placebo la cabozantinib nu a fost permisă în timpul fazei de tratament orb.

Caracteristicile demografice și bolile inițiale au fost similare între brațele cabozantinib și placebo și sunt prezentate mai jos pentru toți cei 707 de pacienți randomizați:

Majoritatea pacienților (82%) au fost bărbați: vârsta medie a fost de 64 de ani.

Majoritatea pacienților (56%) au fost caucazieniși 34% din pacienți au fost asiatici

Cinzeci și trei la sută (53%) din pacienți au avut o stare de performanță ECOG (PS) 0 și 47% au avut ECOG PS 1.

Aproape toți pacienții (99%) au fost Child Pugh A și 1% au fost Child Pugh B
Etiologia pentru CHC a inclus 38% virusul hepatitei B (HBV), 21% virusul hepatitei C (HCV), altul 40% (nici HBV, nici HCV).

Șaptezeci și opt la sută (78%) au prezentat invazie macroscopică vasculară și/sau răspândirea tumorilor extrahepatice:

41% au avut niveluri ale alfa-fetoproteinei (AFP) $\geq 400 \mu\text{g} / \text{L}$.

44% au fost tratați prin proceduri de embolizare transarterială sau chemoinfuzie loco-regionale

37% au fost tratați cu radioterapie înainte de tratamentul cu cabozantinib:

Durata mediană a tratamentului cu sorafenib a fost de 5,32 luni

La șaptezeci și doi la sută (72%) dintre pacienți s-a administrat 1 (una) și la 28% s-au administrat anterior 2 scheme de tratament sistemic pentru boala avansată.

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru cabozantinib comparativ cu placebo (Tabelul 8 și Figura 6).

Rezultatele SFP și RRO sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8: Rezultatele eficacității în CHC (populație ITT, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Supraviețuirea Globală		
SG mediană în luni (95% ÎÎ)	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
Raport de risc (95% ÎÎ); stratificat ^{1,2}	0.76 (0.63, 0.92)	
Valoare p ¹	p=0.0049	
Supraviețuire fără progresie (SFP)³		
SFP medie în luni (95% ÎÎ)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
HR (95% ÎÎ) ¹	0.44 (0.36, 0.52)	
Valoare p ¹	p<0.0001	
Reluarea estimărilor Kaplan-Meier a procentului de subiecți fără evenimente la 3 luni		
% (95% ÎÎ)	67.0% (62.2%, 71.3%)	33.3% (27.1%, 39.7%)
Rata obiectivă de răspuns n (%)³		
Răspunsuri complete (RC)	0	0
Răspunsuri parțiale (PR)	18 (4)	1 (0.4)
RRO (RC+RP)	18 (4)	1 (0.4)
Valoare p ^{1,4}	p=0.0086	
Boală stabilă	282 (60)	78 (33)
Boală în progresie	98 (21)	131 (55)

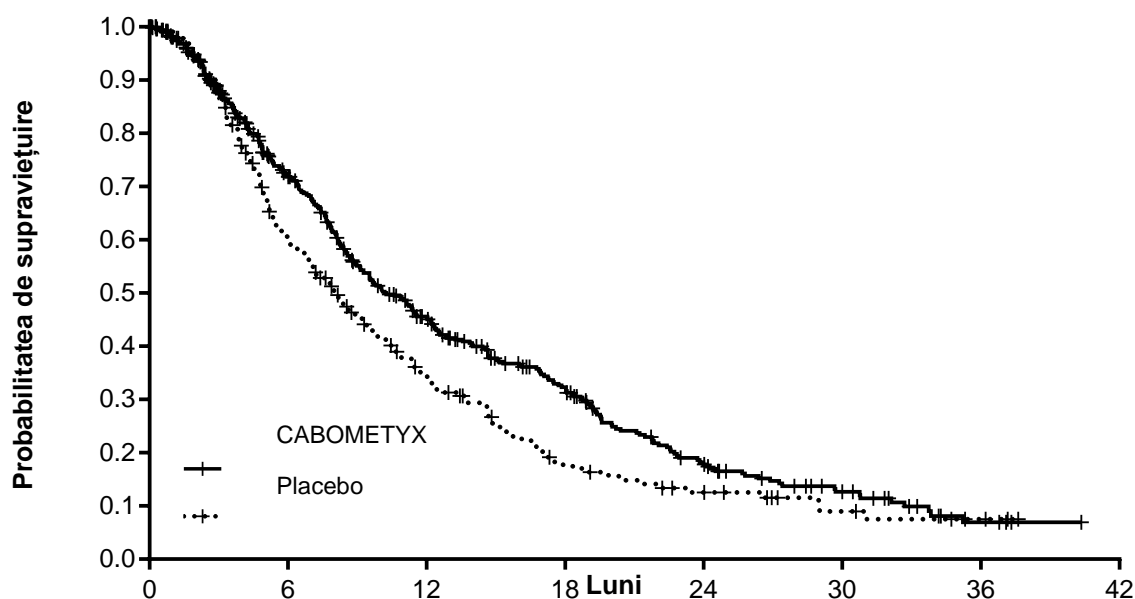
¹ Valoare p logaritmică pe două fețe: stratificată cu etiologie a bolii (VHB [cu sau fără VHC], VHC [fără HBV] sau Altele), regiunea geografică (Asia, Alte regiuni) și prezența extinderii extrahepatice a bolii și/sau invazia macrovasculară (Da, Nu) ca factori de stratificare (pentru datele IVRS)

² estimările folosind modelul de risc proporțional-Cox

³ conform evaluării efectuate de investigator pe RECIST 1.1

⁴ Testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificat

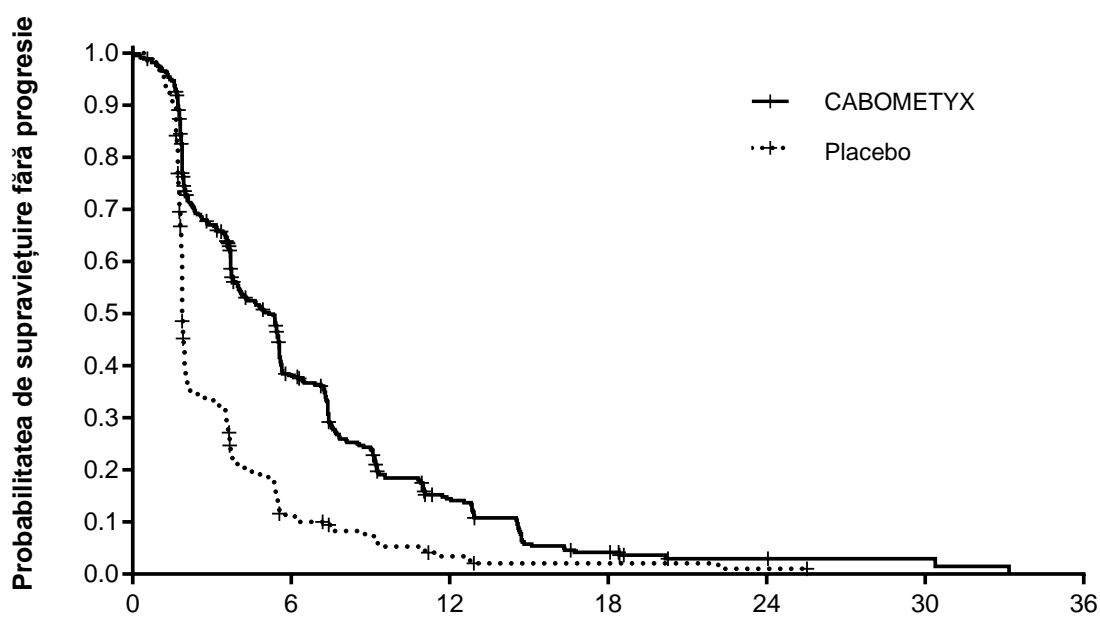
Figura 6: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (CELESTIAL)



Număr de pacienți cu risc:

CABOMETRYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

Figure 7: Curba Kaplan Meier pentru supraviețuirea fără progresie (CELESTIAL)



Număr de pacienți cu risc:

		Luni					
CABOMETRYX	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

Incidența terapiei non-radioterapie sistemice și a terapiei sistemice anticanceroase non-protocol direcționate pe ficat (NPACT) a fost de 26% în brațul cu cabozantinib și 33% în brațul placebo. Subiecții la care se administrează aceste terapii au trebuit să întrerupă tratamentul de studiu. O analiză exploratorie a SG utilizată pentru NPACT a susținut analiza primară: HR, ajustat pentru factorii de stratificare (pe IxRS), a fost 0,66 (ÎÎ 95%: 0,52, 0,84; valoarea logaritmică stratificată $p = 0,0005$). Estimările Kaplan-Meier pentru durata mediană

a SG au fost de 11,1 luni în brațul cabozantinib comparativ cu 6,9 luni în brațul placebo, o diferență estimată la mediane de 4,2 luni.

Calitatea vieții specifice non-boală (CV) a fost evaluată utilizând EuroQoL EQ-5D-5L. Un efect negativ al cabozantinib comparativ cu placebo asupra scorului indexului utilității EQ-5D a fost observat în primele săptămâni de tratament. După această perioadă sunt disponibile numai date limitate privind calitatea vieții.

Carcinom tiroidian diferențiat (CTD)

Studiu placebo controlat efectuat la pacienți adulți tratați anterior cu terapie sistemică și refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA) (COSMIC-311)

Siguranța și eficacitatea CABOMETYX au fost evaluate în COSMIC-311, un studiu randomizat (2:1), dublu orb, controlat placebo, multicentric, efectuat la pacienți adulți cu cancer tiroidian diferențiat în stadiul avansat local sau metastazat, care au prezentat progresie după două terapii anterioare țintite asupra FCEV (incluzând, dar nu limitat la, lenvatinib sau sorafenib), refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA). Pacienții cu boală evaluabilă și progresie documentată radiografic conform RECIST 1.1 de către Investigator, în cursul sau după terapia țintită FCEV cu ITK, au fost randomizați (N=258) pentru administrarea orală de cabozantinib 60 mg o dată pe zi (N=170) sau placebo (N=88).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de administrarea anterioară de lenvatinib (da versus nu) și vârstă (≤ 65 ani versus > 65 ani). Pacienților eligibili randomizați la administrarea de placebo li s-a permis să treacă în grupul de tratament cu cabozantinib după confirmarea progresiei bolii de către o comisie de evaluare radiologică independent, în regim orb (BIRC). Subiecții au continuat studiul cu tratament în regim orb atât timp cât au prezentat beneficiu clinic sau până când a apărut toxicitate inacceptabilă. Criteriul principal de evaluare a inclus supraviețuirea fără progresie (SFP) la populația în intenție de tratament, rata de răspuns obiectiv (RRO) la primii 100 de pacienți randomizați, așa cum au fost evaluați de către BIRC conform RECIST 1.1. Evaluarea tumorală a fost efectuată la interval de 8 săptămâni după randomizare în cursul primelor 12 luni ale studiului și ulterior la interval de 12 săptămâni. Supraviețuirea generală (SG) a fost criteriu de evaluare adițional.

Analiza primară a SFP a inclus 187 de pacienți randomizați, 125 în grupul de tratament cu cabozantinib și 62 în grupul cu administrare de placebo. La momentul inițial, caracteristicile demografice și ale bolii au fost similare, în general, în ambele grupuri ale studiului. Vârsta mediană a fost de 66 ani (interval 32 până la 85 ani), 51% aveau ≥ 65 ani, 13% aveau ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților era de rasă caucaziană (70%), 18% erau asiatici și 55% erau femei. Din punct de vedere histologic, 55% aveau diagnostic confirmat de carcinom tiroidian papilar, 48% aveau diagnostic confirmat de carcinom tiroidian folicular, incluzând 17% pacienți cu cancer tiroidian cu celule Hürthle. Metastazele au fost prezente la 95% dintre pacienți: la nivel pulmonar la 68%, la nivelul ganglionilor limfatici la 67%, la nivel osos la 29%, la nivel pleural la 18% și la nivel hepatic la 15%. Cinci pacienți nu au urmat anterior IRA, deoarece nu erau eligibili, 63% au fost tratați anterior cu lenvatinib, 60% au fost tratați anterior cu sorafenib și 23% au fost tratați anterior atât cu sorafenib cât și cu lenvatinib. La momentul inițial statusul de performanță ECOG era 0 (48%) sau 1 (52%).

Durata mediană de tratament a fost de 4,4 luni în brațul cu administrare de cabozantinib și de 2,3 luni în brațul cu administrare de placebo.

Rezultatele analizei primare (cu data limită de colectare a datelor 19 August 2020 și urmărirea mediană timp de 6,2 luni pentru SFP) și analizele actualizate (cu data limită de colectare a datelor 08 Februarie 2021 și urmărirea mediană timp de 10,1 luni pentru SFP) sunt prezentate în Tabelul 9. Studiul nu a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru RRO la pacienții randomizați în grupul de tratament cu cabozantinib (n=67), comparativ cu placebo (n=33): 15% versus 0%. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru SFP (urmărirea mediană timp de 6,2 luni) la pacienții randomizați în grupul de tratament cu cabozantinib (n=125), comparativ cu placebo (n=62).

O analiză actualizată pentru SFP și SG (urmărirea mediană timp de 10,1 luni) a inclus 258 pacienți randomizați - 170 în grupul de tratament cu cabozantinib și 88 în grupul cu administrare de placebo.

Analiza pentru supraviețuirea generală nu a fost concludentă, deoarece subiecților din grupul cu administrare de placebo cu progresie confirmată a bolii li s-a permis să treacă în grupul de tratament cu cabozantinib.

Tabelul 9: Rezultate de eficacitate în studiul COSMIC-311

	Analiza primară ¹ (ITT)		Analiză actualizată ² (ITT complet)	
	CABOMETYX (n=125)	Placebo (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebo (n=88)
Supraviețuire fără progresie*				
Număr de evenimente, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progresie a bolii	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Deces	6 (4.8)	2 (3.2)	12 (7.1)	4 (4.5)
SFP Mediană în luni (ÎÎ 96%)	NE (5.7, NE)	1.9 (1.8, 3.6)	11.0 (7.4, 13.8)	1.9 (1.9, 3.7)
Hazard Ratio (96% CI) ³	0.22 (0.13, 0.36)		0.22 (0.15, 0.32)	
p-valoare ⁴	< 0.0001			
Supraviețuire generală				
Evenimente, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Hazard Ratio ³ (95% ÎÎ)	0.54 (0.27, 1.11)		0.76 (0.45, 1.31)	
	Analiza primară¹			
Rata de răspuns obiectiv (RRO)⁵				
	CABOMETYX (n=67)		Placebo (n=33)	
Răspuns general, (%)	10 (15)		0 (0)	
Răspuns complet	0		0	
Răspuns parțial	10 (15)		0	
Boală stabilă	46 (69)		14 (42)	
Progresie a bolii	4 (6)		18 (55)	

* Analiza primară pentru SFP a inclus cenzurare pentru noile tipuri de tratamente anticanceroase. Rezultatele pentru SFP cu sau fără cenzurare pentru noile tipuri de tratamente anticanceroase au fost consistente.

ÎÎ, interval de încredere; NE, non - evaluabil

¹ Data limită de colectare a datelor pentru analiza primară 19 August 2020.

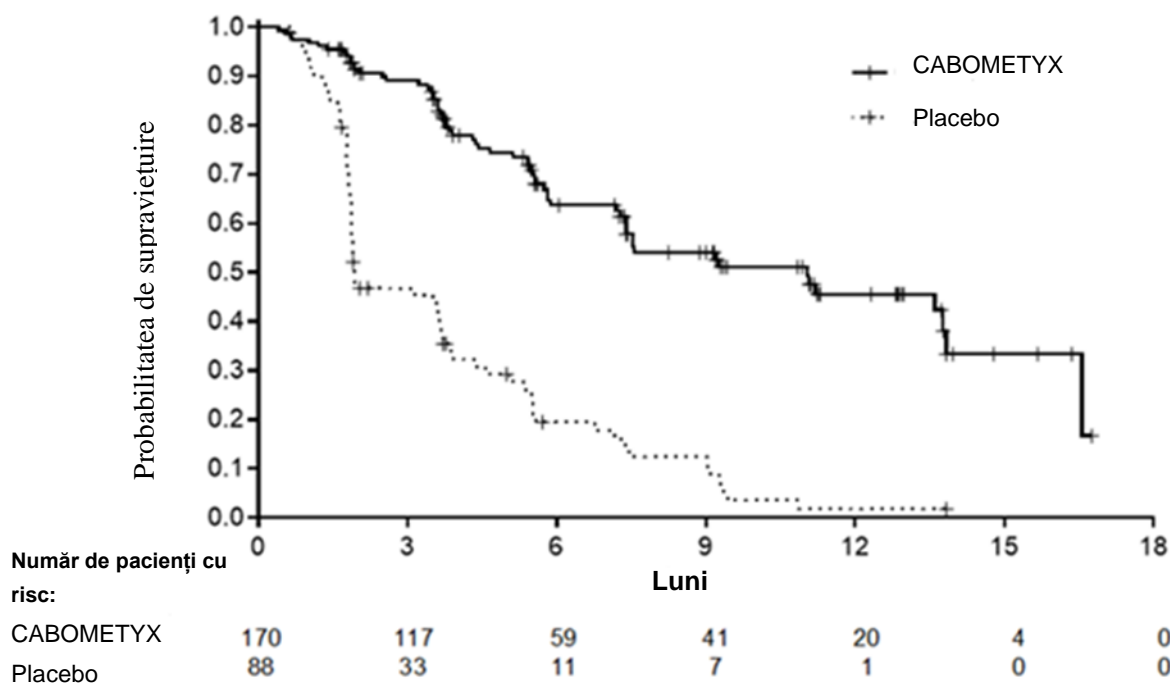
² Data limită de colectare a datelor pentru analiza secundară 08 February 2021.

³ Estimată prin modelul de risc proporțional-Cox.

⁴ Log-rank test stratificat prin utilizarea anterioară de lenvatinib (da vs. nu) și vârstă (≤ 65 ani vs. > 65 ani) ca factori de stratificare (per IXRS data).

⁵ Bazat pe primii 100 pacienți incluși în studiu, cu urmărire mediană timp de 8.9 luni, n=67 în grupul CABOMETYX și n=33 în grupul placebo. Îmbunătățirea din punct de vedere statistic pentru RRO nu a fost semnificativă.

Figura 8: Curba Kaplan Meier pentru supraviețuirea fără progresie în COSMIC-311 (analiză actualizată [Data limită de colectare a datelor: 08 Februarie 2021], N=258)



Copii și adolescenți

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

ADVL 1211

Un studiu de fază 1 (ADVL1211) cu cabozantinib la copii și adolescenți cu tumori solide a fost efectuat de Children Oncology Group (COG). Pacienții eligibili au avut vârste cuprinse între ≥ 2 ani și ≤ 18 ani. Acest studiu a înrolat pacienți care au primit 3 valori ale dozei: 30 mg/ m², 40 mg/ m² și 55 mg/ m² o dată pe zi, într-o schemă de tratament continuu (doza săptămânală fiind determinată în funcție de ASC și rotunjită la valori de 20 mg). Doza de Cabozantinib a fost stabilită în funcție de aria suprafeței corporale (ASC) conform unei nomograme de stabilire a dozelor.

Obiectivul a fost definirea toxicităților limitatoare de doză (TLD), determinarea dozei recomandate în faza 2 (RP2D), pentru a obține date preliminare de farmacocinetică la copii și pentru a explora eficacitatea în tumorile solide. Au fost înrolați patruzeci și unu de pacienți, dintre care 36 au fost pe deplin evaluabili. Pacienții au avut o varietate de tumori solide: MTC (n=5), osteosarcom (n=2), EWS (n=4), rabdomyosarcom (RMS) (n=2), alt sarcom de țesut moale (STS) (n=4), tumora Wilms (WT) (n=2), hepatoblastom (n=2), HCC (n=2), RCC (n=3), tumori ale sistemului nervos central (SNC) (n=9) și altele (n=6).

Din cei 36 de subiecți din populația evaluabilă, patru subiecți (11,1%) au avut cel mai bun rezultat general al RP și opt subiecți (22,2%) au avut BS (care a durat cel puțin 6 cicluri). Din cei 12 subiecți cu PR sau SD mai mare sau egal cu 6 cicluri, 10 subiecți au fost în grupurile cu cabozantinib 40 mg/ m² sau 55 mg/ m² (șapte și, respectiv, trei).

Pe baza analizei centrale, au fost observate răspunsuri parțiale la 2/5 pacienți cu MTC, un pacient cu tumoră Wilms și un pacient cu sarcom cu celule clare.

ADVL 1622

ADVL1622 a evaluat activitatea cabozantinib în anumite tumori solide pediatrice. Acest studiu de fază 2, multicentric, deschis, în două etape, a inclus următoarea stratificare pentru tumorile solide: grupul non-osteosarcom (care include sarcom Ewing, rabdomyosarcom (RMS), sarcoame ale țesuturilor moi non-rabdomyosarcom (NRSTS) și tumoră Wilms), grupul de osteosarcom și grupurile de tumori solide rare (care includ carcinomul medular tiroidian (MTC), carcinom cu celule renale (RCC), carcinom hepatocelular (HCC),

hepatoblastom, carcinom adrenocortical și alte tumori solide). Cabozantinib a fost administrat oral o dată pe zi, pe o schemă de tratament continuu de cicluri de 28 de zile, la o doză de 40 mg/ m²/zi (doză săptămânală cumulată de 280 mg/ m² folosind o nomogramă de stabilire a dozelor). Subiecții aveau vârsta ≥ 2 și ≤ 30 de ani la momentul intrării în studiu pentru toate straturile, cu excepția limitei superioare de vârstă de ≤ 18 ani pentru MTC, RCC și HCC.

Pentru grupurile non-osteosarcom și tumori rare, obiectivul principal a fost rata de răspuns obiectiv (ORR). Pentru grupul de osteosarcom, a fost utilizat un design în două etape care a inclus două criterii de răspuns obiectiv (CR + PR)) pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) versiunea 1.1 și succesul tratamentului, așa cum este definit în SD, pentru ≥ 4 luni. A fost evaluată PC cabozantinib la copii și adolescenți (vă rugăm să consultați pct. 5.2).

Rezumatul rezultatelor eficacității

În ziua limită de primire a datelor (30 iunie 2021), 108/109 subiecți primiseră cel puțin o doză de cabozantinib. Fiecare cohortă statistică din grupurile non-osteosarcom a inclus 13 subiecți. Nu au fost observate răspunsuri în aceste cohorte statistice. Grupul de osteosarcom a inclus în total 29 de subiecți, dintre care 17 copii (cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani) și 12 adulți (cu vârsta cuprinsă între 18 și 22 de ani).

În stratul de osteosarcom, toți subiecții au primit anterior terapie sistemică. A fost observat un PR la un adult și un copil. Rata de control a bolii (RCB) a fost de 34,5% (ÎI 95%: 17,9, 54,3).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ca urmare a administrării de cabozantinib pe cale orală, concentrațiile plasmatice maxime de cabozantinib sunt atinse la 3 până la 4 ore după administrarea dozei. Profilurile concentrație plasmatică – timp arată o a doua valoare maximă a absorbției, la aproximativ 24 ore după administrare, ceea ce sugerează o posibilă recirculare a cabozantinib în sistemul entero-hepatic.

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

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

Nu a putut fi demonstrată bioechivalența între capsula de cabozantinib și forma farmaceutică de comprimat, în urma administrării unei doze unice de 140 mg la subiecți sănătoși. A fost observată o creștere de 19% a valorilor C_{max} ale cabozantinib în cazul administrării formei farmaceutice de comprimat, comparativ cu administrarea sub formă de capsulă. A fost observată o diferență mai mică de 10% a valorilor ASC ale cabozantinib în cazul administrării formei farmaceutice de comprimat, comparativ cu administrarea sub formă de capsulă.

Distribuție

In vitro, în plasma umană, cabozantinib se leagă în mare măsură de proteine plasmatice ($\geq 99,7\%$). Pe baza modelului farmacocinetic populațional (FC), volumul de distribuție a compartimentului central (V_c/F) a fost estimat la 212 L.

Metabolizare

Cabozantinib a fost metabolizat *in vivo*. În plasmă au fost prezenți patru metaboliți, la expuneri (ASC) mai mari de 10% față de cea a medicamentului sub formă nemodificată: XL184-N-oxid, compusul de scindare XL184 amidă, XL184 mono-hidroxi-sulfat și sulfatul compus de scindare 6-desmetil amidă. Cei doi metaboliți neconjugați (XL184-N-oxid și compusul de scindare XL 184 amidă), care dețin <1% din potența

de inhibare specifică a kinazei a cabozantinib sub formă nemodificată, reprezintă fiecare <10% din expunerea plasmatică totală asociată medicamentului.

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

Eliminare

În cursul unei analize FC populaționale pentru cabozantinib, folosind date obținute de la 1883 pacienți și 140 de voluntari sănătoși, ca urmare a administrării orale a unor doze de la 20 la 140 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cabozantinib a fost de aproximativ 110 ore. Valoarea medie a clearance-ului (Cl/F) la starea de echilibru a fost estimată la 2,48 l/oră. După o perioadă de colectare de date cu durata de 48 zile, după administrarea unei doze unice de cabozantinib marcat cu C¹⁴ la voluntari sănătoși, a fost recuperat un procent de aproximativ 81% din doza radioactivă totală administrată, 54% în materiile fecale și 27% în urină.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Intr-un studiu la pacienți cu insuficiență renală în care s-a administrat o doză unică de cabozantinib de 60 mg, rapoartele mediei geometrice a celor mai mici pătrate pentru parametrii totali ai cabozantinib din plasmă, C_{max} și ASC_{0-inf} au fost cu 19% și 30% mai mari la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ÎI 90% pentru C_{max} între 91,60% și 155,51%; ASC_{0-inf} între 98,79% și 171,26%) și cu 2% și 6-7% mai mari (ÎI 90% pentru C_{max} între 78,64% și 133,52%; ASC_{0-inf} între 79,61% și 140,11%), pentru subiecții cu insuficiență renală moderată, față de subiecții cu funcție renală normală. Media geometrică a celor mai mici pătrate pentru AUC_{0-inf} plasmatică nelegată de cabozantinib a fost cu 0,2% mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ÎI 90% 55,9% până la 180%) și cu 17% mai mare (ÎI 90% 65,1% până la 209,7%) la subiecții cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Nu s-au efectuat studii la subiecți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale integrate a cabozantinib la subiecții sănătoși și la pacienții cu cancer (inclusiv CHC), nu s-a observat o diferență semnificativă clinic în expunerea medie plasmatică a cabozantinib la subiecții cu funcție hepatică normală (n = 1425) și insuficiență hepatică ușoară. Există date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (n = 15) în conformitate cu criteriile NCI-ODWG (Grupul de lucru pentru Institutul Național pentru Cancer - Disfuncție de organe). Farmacocinetica cabozantinib nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Rasa

O analiză FC populațională nu a identificat diferențe relevante clinic în parametrii farmacocinetici ai cabozantinib în funcție de rasă.

Copii și adolescenți

Datele obținute pe simulări de modele populaționale farmacocinetice dezvoltate la subiecți sănătoși precum și la pacienți adulți cu diferite tipuri de afecțiuni maligne au arătat că la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, doza de cabozantinib 40 mg administrată o dată pe zi la pacienți cu greutatea < 40 kg sau doza de cabozantinib 60 mg administrată o dată pe zi la pacienți cu greutatea ≥ 40 kg au dus la expuneri plasmatică similare cu cele obținute la adulții tratați cu doza de cabozantinib 60 mg administrată o dată pe zi (vezi secțiunea 4.2).

În cele două studii clinice efectuate de COG la copii și adolescenți cu tumori solide (ADVL1211 și ADVL1622), doza de cabozantinib a fost stabilită pe baza ariei suprafeței corporale (ASC) conform unei nomograme de stabilire a dozei, folosind comprimatele disponibile de 20 mg și 60 mg

destinate adulților. Printre cei 55 de pacienți vârsta medie a fost de 13 ani (cuprinsă între: 4 până la 18 ani). O analiză a PC populației a fost realizată folosind datele de PC colectate în ambele studii. PC cabozantinib a fost descrisă în mod adecvat printr-un model cu două compartimente cu procese de eliminare de ordinul întâi și procese de absorbție de ordinul întâi. Nu au existat dovezi că vârsta, sexul, etnicitatea rasei și tipul de tumoră ar fi afectat PC cabozantinib la pacienții copii și adolescenți. Numai ASC s-a dovedit a fi un predictor semnificativ al PC cabozantinib. Nu a fost observată nicio dependență de doză în modelul dezvoltat pentru cele trei valori ale dozei testate (30, 40 și 55 mg/m²). Expunerile la copii și adolescenți în urma administrării unei doze determinate pe baza ASC de 40 mg/m² sunt similare expunerilor la adulți cu o doză fixă de 60 mg o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de până la 6 luni, efectuate la șobolani și câini, organele la care s-a manifestat toxicitatea au fost tractul GI, măduva osoasă, țesuturile limfoide, rinichii, glandele suprarenale și țesuturile aparatului reproducător. Valorile fără efecte adverse observabile (no observed adverse effect level, NOAEL) pentru aceste constatări s-au situat sub valorile de expunere clinică la om, la doza terapeutică țintă.

Cabozantinib nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen în cadrul unei baterii standard de teste de genotoxicitate. Potențialul carcinogen al cabozantinib a fost evaluat la două specii: șoarecele transgenic rasH2 și șobolanii Sprague-Dawley. În cadrul unui studiu de carcinogenitate la șobolani de 2 ani, constatările neoplazice legate de cabozantinib au constat într-o incidență crescută a feocromocitomului benign, singur sau în combinație cu feocromocitom malign/feocromocitom malign complex al suprarenalei medulare la ambele sexe la expuneri cu mult sub expunerea dorită la om. Relevanța clinică a leziunilor neoplazice observate la șobolani este incertă, însă este probabil ca aceasta să fie scăzută.

Cabozantinib nu a fost carcinogen în modelul rasH2 la șoarece, la o expunere puțin mai mare decât expunerea terapeutică la om.

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

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

La șobolanii cu vârstă mică (caracteristici comparabile cu cele ale adolescenților și copiilor cu vârsta > 2 ani) la care s-a administrat cabozantinib s-a înregistrat o creștere a valorilor parametrilor NAN, o scădere a hematopoiezei, aparat reproducător puberal/imatur la femele (fără întârziere a deschiderii vaginale), anomalii dentare, conținut și densitate minerale osoase reduse, pigmentare a ficatului și hiperplazie limfoidă a ganglionilor limfatici. Constatările privind uterul/ovarele și scăderea hematopoiezei au părut a fi tranzitorii, însă efectele asupra parametrilor osoși și pigmentarea ficatului au fost persistente. În evaluările efectuate la șobolani cu vârstă mică (caracteristici comparabile cu cele ale copiilor cu vârsta < 2 ani) s-au făcut constatări similare asociate cu tratamentul, cu constatări adiționale pentru sistemul reproducător masculin (degenerare și/sau atrofie a tubilor seminiferi la nivelul testiculelor, reducere a cantității de spermă la nivelul lumenului epididimal) și aceștia au părut să aibă o sensibilitate mai pronunțată la toxicitatea asociată cu cabozantinib, la valori de doză comparabile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Celuloză microcristalină

Lactoză anhidră

Hidroxiopropil celuloză

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză 2910

Dioxid de titan (E171)

Triacetină

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii,, trei plicuri cu gel de siliciu ca și desicant și manșon de poliester. Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate

EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate

EU/1/16/1136/004

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 septembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației de punere pe piață: 21 aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franța

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă.

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

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS – uri)**

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1136/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CABOMETRYX 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDEMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1136/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CABOMETRYX 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1136/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CABOMETRYX 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETYX 20 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1136/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1136/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
cabozantinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1136/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate
CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate
CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
cabozantinib

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este CABOMETRYX și pentru ce se utilizează

Ce este CABOMETRYX

CABOMETRYX este un medicament oncologic care conține substanța activă cabozantinib.

El este utilizat la adulți pentru tratamentul:

- cancer renal avansat denumit carcinom avansat cu celule renale
- cancerului de ficat care au fost tratați anterior când un medicament anticanceros specific (sorafenib) nu mai oprește progresia bolii.

CABOMETRYX poate fi administrat în asociere cu nivolumab pentru cancer renal avansat. Este important să citiți și prospectul nivolumab. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

De asemenea, CABOMETRYX este utilizat la adulți pentru tratamentul cancerului tiroidian diferențiat avansat local sau metastazat, atunci când terapia cu iod radioactiv și tratamentele cu medicamente anticancerose nu mai opresc progresia bolii.

Cum acționează CABOMETRYX

CABOMETRYX blochează acțiunea proteinelor denumite receptori ai tirozin-kinazei (RTKs), implicate în creșterea celulelor și dezvoltarea de noi vase de sânge care le aprovizionează. Aceste proteine pot fi prezente în concentrații mari în celulele canceroase, iar prin blocarea acțiunii lor, acest medicament le poate încetini viteza de dezvoltare a tumorii și poate ajuta la întreruperea aprovizionării cu sânge, de care are nevoie cancerul.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CABOMETRYX

Nu luați CABOMETRYX

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

Atenționări și precauții

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

- aveți tensiune arterială mare
- dacă aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge
- aveți diaree
- aveți un istoric recent de sângerare semnificativă
- vi s-a efectuat o intervenție chirurgicală în ultima lună (sau sunt planificate intervenții chirurgicale), inclusiv intervenții chirurgicale dentare
- aveți boală inflamatorie intestinală (de exemplu boală Crohn sau colită ulcerativă, diverticulită sau apendicită)
- aveți un istoric recent de cheag de sânge la nivelul piciorului, accident vascular cerebral sau infarct miocardic
- aveți o boală de ficat sau rinichi
- aveți probleme cu tiroida. Spuneți medicului dumneavoastră dacă obosiți mai ușor, dacă în general răciți mai ușor decât alte persoane sau dacă vocea vă devine gravă în timp ce luați acest medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră.

Este posibil să aveți nevoie de tratament pentru acestea sau medicul dumneavoastră poate decide să vă schimbe doza de CABOMETRYX sau să oprească tratamentul cu totul. A se vedea, de asemenea, pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

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

Copii și adolescenți

CABOMETRYX nu este recomandat copiilor și adolescenților. Nu se cunosc efectele acestui medicament la persoanele cu vârsta sub 18 ani.

CABOMETRYX împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar deoarece CABOMETRYX poate modifica modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, unele medicamente pot modifica modul în care acționează CABOMETRYX. Aceasta poate însemna că medicul dumneavoastră trebuie să modifice doza (dozele) pe care o (le) luați. Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele, dar, în special, dacă luați:

- Medicamente care tratează infecțiile fungice, cum sunt itraconazolul, ketoconazolul și posaconazolul
- Medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene (antibiotice) cum sunt eritromicina, claritromicina și rifampicina
- Medicamente pentru alergii, cum sunt fexofenadina
- Medicamente utilizate pentru tratarea anginei pectorale (durere în piept cauzată de flux insuficient de sânge către inimă) cum este ranolazina
- Medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei sau a convulsiilor, cum sunt fenitoina, carbamazepina și fenobarbitalul
- Medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), utilizate uneori pentru tratarea depresiei sau a afecțiunilor asociate depresiei, cum este anxietatea
- Medicamente utilizate pentru subțierea sângelui, cum este warfarina și dabigatran etexilat
- Medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau a altor afecțiuni ale inimii, cum sunt aliskirenul, ambrisentanul, digoxina, talinololul și tolvaptanul

- Medicamente pentru diabet zaharat, cum sunt saxagliptinul și sitagliptinul
- Medicamente utilizate pentru tratarea gutei, cum este colchicina
- Medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu HIV sau a SIDA, cum sunt efavirenzul, ritonavirul, maravirocul și emtricitabina
- Medicamente utilizate pentru prevenirea respingerii transplantului (ciclosporină) și scheme de tratament pe bază de ciclosporină utilizate în poliartrita reumatoidă și psoriazis

CABOMETRYX împreună cu alimente

Evitați consumul de produse care conțin grepfrut pe parcursul tratamentului cu aceste medicamente, deoarece acest fruct poate determina creșteri ale concentrațiilor CABOMETRYX din sânge.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu CABOMETRYX. Dacă este posibilă apariția unei sarcini la dumneavoastră sau partenera dumneavoastră, utilizați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive adecvate în perioada în care luați acest medicament (vezi și mai sus CABOMETRYX împreună cu alte medicamente).

Dacă rămâneți gravidă sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă/partenera intenționează să rămână gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

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

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

Dacă luați acest medicament în timp ce utilizați contraceptive orale, contraceptivele orale pot fi ineficiente. De asemenea, trebuie să utilizați un contraceptiv de barieră (de exemplu prezervativ sau diafragmă) în timp ce luați acest medicament și timp de cel puțin 4 luni după terminarea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se recomandă prudență când conduceți vehicule sau folosiți utilaje. Rețineți că tratamentul cu CABOMETRYX vă poate face să vă simțiți obosit sau slăbit și vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CABOMETRYX conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

CABOMETRYX conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CABOMETRYX

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

Trebuie să continuați să luați acest medicament până ce medicul dumneavoastră decide oprirea tratamentului. Dacă manifestați reacții adverse grave, medicul dumneavoastră poate decide să vă modifice doza sau să oprească tratamentul mai devreme decât fusese planificat. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă este nevoie de ajustarea dozei.

CABOMETRYX trebuie luat o dată pe zi. Doza obișnuită este de 60 mg, însă medicul dumneavoastră va decide care este doza potrivită pentru dumneavoastră.

Când acest medicament se administrează în asociere cu nivolumab pentru tratamentul cancerului renal avansat, doza recomandată de CABOMETRYX este de 40 mg o dată pe zi.

Nu trebuie să luați CABOMETRYX împreună cu alimente. Trebuie să nu consumați alimente cu cel puțin 2 ore înainte de a lua acest medicament și timp de o oră după ce luați medicamentul. Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar plin cu apă. Nu zdrobiți comprimatele.

Dacă luați mai mult CABOMETRYX decât trebuie

Dacă ați luat mai mult din acest medicament decât vi s-a spus, discutați cu un medic sau mergeți imediat la spital cu comprimatele și cu acest prospect.

Dacă uitați să luați CABOMETRYX

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

Dacă încetați să utilizați CABOMETRYX

Întreruperea tratamentului poate întrerupe și efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul cu acest medicament decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Când acest medicament se administrează în asociere cu nivolumab, vi se va administra mai întâi nivolumab urmat de CABOMETRYX.

Vă rugăm să citiți prospectul de nivolumab pentru a înțelege utilizarea acestui medicament. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

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

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

- Simptome care includ durere la nivelul abdomenului, greață, vărsături, constipație sau febră. Acestea pot fi semne de perforație gastro-intestinală, un orificiu care apare la nivelul stomacului sau al intestinului și care vă poate pune viața în pericol. Perforația gastro-intestinală este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- Sângerare severă sau necontrolabilă cu simptome cum sunt: vărsături cu sânge, scaune negre, urină cu sânge, dureri de cap, tuse cu sânge. Aceste reacții sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Stare de somnolență, confuzia sau pierderea conștienței. Acest lucru se poate datora unor probleme hepatice care sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).
- Umflare sau scurtarea respirației. Aceste reacții sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).
- O rană care nu se vindecă. Aceste reacții sunt mai puțin frecvente (pot afecta 1 din 100 de persoane)

- Convulsii, dureri de cap, stare de confuzie sau dificultăți de concentrare. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni numite sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). SEPR este o reacție adversă mai puțin frecventă (afectează mai puțin de 1 din 1000 persoane).
- Durere la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflături sau zone dureroase în interiorul gurii, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau slăbirea unui dinte. Acestea pot fi semne de afectare a osului de la nivelul maxilarului (osteonecroză). Aceste reacții sunt mai puțin frecvente (pot afecta 1 din 100 de persoane)

Alte reacții adverse asociate numai cu CABOMETYX includ:

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

- Anemie (nivel scăzut de globule roșii care transportă oxigen), nivel scăzut de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Activitatea tiroidiană redusă; simptomele pot include oboseală, creștere în greutate, constipație, senzație de frig și piele uscată
- Scăderea poftei de mâncare, simțul gustului alterat
- Scăderea cantității de magneziu sau potasiu în sânge
- Scăderea cantității de proteine albumină în sânge (care transportă substanțe precum hormoni, medicamente și enzime în întregul corp)
- Dureri de cap, amețeli
- Tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială)
- Sângerări
- Dificultate la vorbire, răgușeală (disfonie), tuse și dificultăți de respirație
- Probleme la stomac, inclusiv diaree, greață, vărsături, constipație, indigestie și durere abdominală
- Înroșire, umflare sau durere la nivelul gurii sau gâtului (stomatită)
- Erupții pe piele uneori cu vezicule, mâncărime, durere la nivelul mâinilor sau tălpilor picioarelor, erupție trecătoare pe piele
- Durere la nivelul brațelor, mâinilor, picioarelor sau tălpilor picioarelor
- Senzație de oboseală sau slăbiciune, inflamație a mucoasei bucale și gastrointestinale, umflare a picioarelor și a brațelor
- Scădere în greutate
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (cantități crescute ale enzimelor hepatice aspartat aminotransferază, alanin aminotransferază)

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

- Abces (acumulare de puroi, însoțită de umflare și inflamație)
- Niveluri scăzute ale celulelor albe din sânge (care sunt importante în combaterea infecțiilor)
- Deshidratare
- Niveluri scăzute ale calciului, sodiului și fosfaților din sânge
- Niveluri ridicate ale potasiului din sânge
- Creștere a valorilor bilirubinei în sânge (care poate duce la icter/îngălbenire a pielii sau ochilor)
- Niveluri ridicate (hiperglicemie) sau scăzute (hipoglicemie) de zahăr în sânge
- Inflamație a nervilor (care provoacă amorțeală, slăbiciune, furnicături sau dureri arzătoare ale brațelor și picioarelor)
- Țiuit în urechi (tinitus)
- Cheaguri de sânge în vene
- Cheaguri de sânge în plămâni
- Inflamație a pancreasului, ruptură dureroasă sau conexiune anormală a țesuturilor din corpul dumneavoastră (fistulă), boală de reflux gastro-esofagian (creșterea acidului din stomac), hemoroizi (globuli), gură uscată și durere în gură, dificultate la înghițire
- Mâncărime severă a pielii, alopecie (căderea și subțierea părului), piele uscată, acnee, schimbarea culorii părului, îngroșarea stratului exterior al pielii, înroșirea pielii
- Spasme musculare, dureri la nivelul articulațiilor

- Proteine în urină (observate în teste)
- Teste anormale ale funcției ficatului (cantități crescute ale enzimelor ficatului fosfatază alcalină și gamma-glutamyl transferază în sângele dumneavoastră)
- Teste anormale ale funcției renale (cantități crescute de creatinină în sânge)
- Nivel crescut al enzimei care descompune grăsimile (lipaza) și al enzimei care descompune amidonul (amilaza)
- Creșterea nivelului de colesterol sau trigliceride din sânge
- Infecție a plămânilor (pneumonie)

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

- Convulsii, accident vascular cerebral
- Tensiune arterială foarte mare (criză hipertensivă)
- Cheaguri de sânge în artere
- Scădere a fluxului de bilă de la nivelul ficatului
- O senzație de arsură sau durere în limbă (glosodinie)
- Infarct
- Cheag/embolie care s-a deplasat prin arterele dumneavoastră și s-a blocat
- Colaps pulmonar provocat de pătrunderea aerului în spațiul dintre plămân și piept, provocând adesea dificultăți de respirație (pneumotorax)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (numărul persoanelor afectate nu este cunoscut)

- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră).
- inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii (vasculită cutanată)

Următoarele reacții adverse au fost raportate **cu CABOMETYX în asociere cu nivolumab**:

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

- Infecții ale căilor respiratorii superioare
- Activitate tiroidiană redusă; simptomele pot include oboseală, creștere în greutate, constipație, senzație de frig și piele uscată
- Creșterea activității tiroidiene; simptomele pot include ritmul cardiac rapid, transpirația și pierderea în greutate
- Scăderea apetitului, modificarea simțului gustului
- Cefalee, amețeli
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Dificultăți de vorbire, răgușeală (disfonie), tuse și dificultăți de respirație
- Tulburări de stomac, inclusiv diaree, greață, vărsături, indigestie, dureri abdominale și constipație
- Roșeață, umflături sau durere în gură sau gât (stomatită)
- Erupție cutanată uneori cu vezicule, mâncărime, durere la nivelul mâinilor sau tălpilor picioarelor, erupție cutanată sau mâncărime severă a pielii
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie), spasm muscular, slăbiciune musculară și dureri musculare
- Proteine în urină (observate în teste de laborator)
- Senzație de oboseală sau slăbiciune, febră și edem (umflături)
- Teste anormale ale funcției hepatice (cantități crescute ale enzimelor hepatice precum aspartat aminotransferază, alanin aminotransferază sau fosfatază alcalină în sângele dumneavoastră, niveluri crescute de bilirubină, un produs rezidual al metabolismului, în sânge)
- Teste anormale ale funcției renale (cantități crescute de creatinină în sângele dumneavoastră)
- Niveluri crescute (hiperglicemie) sau scăzute (hipoglicemie) ale zahărului în sânge
- Anemie (număr scăzut de celule roșii care transportă oxigen), număr scăzut de celule albe (care sunt importante în combaterea infecțiilor), niveluri scăzute de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Un nivel crescut al enzimei care descompune grăsimile (lipaza) și al enzimei care descompune amidonul (amilaza)
- Scăderea cantității de fosfat

- Creșterea sau scăderea cantității de potasiu
- Scăderea sau creșterea nivelului de calciu, magneziu sau sodiu din sânge
- Scăderea în greutate

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

- Infecție pulmonară gravă (pneumonie)
- Creșterea numărului globulelor albe denumite eozinofile
- Reacție alergică (inclusiv reacție anafilactică)
- Scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glandele situate deasupra rinichilor)
- Deshidratare
- Inflamația nervilor (cauzând amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere arzătoare a brațelor și picioarelor)
- Zgomote în urechi (tinitus)
- Ochi uscați și vedere încețoșată
- Modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii, ritm cardiac rapid
- Cheaguri de sânge în vasele de sânge
- Inflamația plămânilor (pneumonită, caracterizată prin tuse și dificultăți de respirație), cheaguri de sânge în plămâni, lichid în jurul plămânilor
- Sângerări nasale
- Inflamație a colonului (colită), gură uscată, durere în gură, inflamație a stomacului (gastrită) și hemoroizi
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Piele uscată și înroșirea pielii
- Alopecie (căderea și subțierea părului), schimbarea culorii părului
- Inflamația articulațiilor (artrită)
- Insuficiență renală (inclusiv pierderea bruscă a funcției renale)
- Durere, durere în piept
- Creșterea nivelului de trigliceride în sânge
- Creșterea nivelului de colesterol în sânge

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta 1 din 100 de persoane)

- Reacții alergice legate de perfuzia medicamentului nivolumab
- Inflamația glandei pituitare situată la baza creierului (hipofizită), umflarea glandei tiroide (tiroidita)
- O inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților (sindrom Guillain Barré); slăbiciune musculară și oboseală fără atrofie (sindrom miastenic)
- Inflamația creierului
- Inflamația ochiului (care provoacă durere și roșeață)
- Inflamația mușchiului cardiac
- Cheag/embolie care s-a deplasat prin arterele dumneavoastră și s-a blocat
- Inflamație a pancreasului (pancreatită), perforație intestinală, senzație de arsură sau durere în limbă (glosodinie)
- Boală a pielii cu pete roșii și îngroșate pe piele, adesea cu solzi argintii (psoriazis)
- Urticarie (erupție cutanată mâncărime)
- Sensibilitate musculară și slăbiciune, care nu este cauzată de exerciții fizice (miopatie), leziuni osoase la nivelul maxilarului, lacrimă dureroasă sau conexiune anormală a țesuturilor din corp (fistula)
- Inflamația rinichilor
- Colaps pulmonar provocat de pătrunderea aerului în spațiul dintre plămân și piept, provocând adesea dificultăți de respirație (pneumotorax)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (numărul persoanelor afectate nu este cunoscut)

- Inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii (vasculită cutanată)
- Distrugerea progresivă cu dispariția căilor biliare intrahepatice și icter

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează CABOMETRYX

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister, pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CABOMETRYX

Substanța activă este malat-(S) de cabozantinib.

CABOMETRYX 20 mg: fiecare comprimat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 20 mg.

CABOMETRYX 40 mg: fiecare comprimat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 40 mg.

CABOMETRYX 60 mg: fiecare comprimat conține malat-(S) de cabozantinib, echivalent cu cabozantinib 60 mg.

Celelalte componente sunt:

- **Conținutul comprimatului:** celuloză microcristalină, lactoză anhidră, hidroxipropil celuloză, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu (a se vedea secțiunea 2 pentru conținutul de lactoză)
- **Filmul comprimatului:** hipromeloză, dioxid de titan (E171), triacetină, oxid galben de fer (E172)

Cum arată CABOMETRYX și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate CABOMETRYX de 20 mg sunt galbene, rotunde, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „20” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate CABOMETRYX de 40 mg sunt galbene, triunghiulare, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „40” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate CABOMETRYX de 60 mg sunt galbene, ovale, fără linie mediană și marcate cu „XL” pe una dintre fețe și cu „60” pe cealaltă față.

CABOMETRYX este disponibil în cutii care conțin un flacon din plastic cu 30 de comprimate filmate. Flaconul conține trei plicuri cu silicagel și o spirală de poliester pentru a preveni deteriorarea tabletelor filmate. Păstrați plicurile cu silicagel și spirala de poliester în flacon și nu le înghițiți.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

Fabricantul

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Franța

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

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

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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