

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CABOMETRYX 20 mg compresse rivestite con film

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

Eccipienti con effetti noti

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

CABOMETRYX 40 mg compresse rivestite con film

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

Eccipienti con effetti noti

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

CABOMETRYX 60 mg compresse rivestite con film

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

Eccipienti con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

CABOMETRYX 20 mg compresse rivestite con film

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

CABOMETRYX 40 mg compresse rivestite con film

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

CABOMETRYX 60 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CABOMETRYX è indicato per il trattamento del carcinoma renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) avanzato

- in adulti naïve al trattamento a rischio “intermediate o poor” (vedere paragrafo 5.1)
- negli adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Le compresse di CABOMETRYX (cabozantinib) e le capsule di COMETRIQ (cabozantinib) non sono bioequivalenti e non devono essere utilizzate in maniera intercambiabile (vedere paragrafo 5.2). In caso di necessità di passaggio da cabozantinib in capsule a cabozantinib in compresse, il paziente deve proseguire il trattamento ad una dose di CABOMETRYX non superiore a 60 mg o alla dose in uso di COMETRIQ (a seconda di quale sia più bassa).

La dose raccomandata di CABOMETRYX è di 60 mg, una volta al giorno. Il trattamento deve continuare fino a quando il paziente non ha più beneficio clinico dalla terapia o fino all'insorgenza di tossicità inaccettabile.

La gestione delle sospette reazioni avverse al farmaco potrebbe richiedere l'interruzione temporanea del trattamento e/o la riduzione della dose di CABOMETRYX (vedere Tabella 1). Quando è necessaria la riduzione della dose, si raccomanda di passare a 40 mg al giorno e poi a 20 mg al giorno. Si raccomanda l'interruzione della somministrazione per la gestione di tossicità di grado 3 CTCAE o superiore oppure di tossicità intollerabili di grado 2. Si raccomanda la riduzione della dose per eventi che, qualora dovessero persistere, potrebbero diventare gravi o intollerabili.

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

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

reazione avversa e gravità	Modifica del trattamento
Reazioni avverse di grado 1 e 2 tollerabili e facili da gestire	Generalmente non è necessario un aggiustamento della dose. Valutare l'aggiunta di una terapia di supporto, come indicato.
Reazioni avverse di grado 2 intollerabili e che non possono essere gestite mediante una riduzione della dose o una terapia di supporto	Interrompere il trattamento finché la gravità della reazione avversa non si è ridotta a un grado ≤ 1 . Aggiungere una terapia di supporto, come indicato. Valutare la ripresa del trattamento ad una dose ridotta.
Reazioni avverse di grado 3 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	Interrompere il trattamento finché la gravità della reazione avversa non si è ridotta a un grado ≤ 1 . Aggiungere una terapia di supporto, come indicato. Riprendere il trattamento a una dose ridotta.
Reazioni avverse di grado 4 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	Interrompere il trattamento. Istituire una terapia medica appropriata. Se la gravità della reazione avversa si riduce a un grado ≤ 1 , riprendere il trattamento a una dose ridotta. Se la reazione avversa non si risolve, interrompere definitivamente il trattamento con CABOMETYX.

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

Medicinali concomitanti

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

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

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

Razza

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

Pazienti con compromissione renale

Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. L'uso di cabozantinib non è raccomandato in pazienti con compromissione renale grave, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione.

Pazienti con compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, la dose raccomandata corrisponde a 40 mg una volta al giorno. I pazienti devono essere monitorati per gli eventi avversi e se necessario, si deve considerare un aggiustamento della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). L'uso di cabozantinib non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica grave, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione.

Pazienti con compromissione cardiaca

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cabozantinib nei bambini ed adolescenti di età < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché la maggior parte degli eventi possono verificarsi nella fase iniziale del trattamento, il medico deve valutare il paziente attentamente nel corso delle prime 8 settimane di trattamento per stabilire la necessità di modifiche della dose. Gli eventi che normalmente hanno un esordio precoce includono ipocalcemia, ipokaliemia, trombocitopenia, ipertensione, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, proteinuria ed eventi gastrointestinali (dolore addominale, infiammazione delle mucose, costipazione, diarrea, vomito).

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

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

Perforazioni e fistole

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

Eventi tromboembolici

Con cabozantinib sono stati osservati eventi di tromboembolia venosa, compresa embolia polmonare, ed eventi di tromboembolia arteriosa. Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che sono a rischio per questi eventi o che hanno anamnesi positiva per tali eventi. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano un infarto miocardico acuto o altre complicanze tromboemboliche arteriose clinicamente significative.

Emorragia

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

Complicanze correlate alla guarigione di ferite

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

Ipertensione

È stata osservata ipertensione in corso di trattamento con cabozantinib. La pressione arteriosa deve essere ben controllata prima di iniziare la terapia con cabozantinib. Durante il trattamento con cabozantinib tutti i pazienti devono essere monitorati per l'ipertensione e sottoposti a una terapia antipertensiva standard, se necessario. In caso di ipertensione persistente nonostante l'uso di antipertensivi, la dose di cabozantinib deve essere ridotta. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta in caso di ipertensione severa e persistente nonostante la terapia antipertensiva e la riduzione della dose di cabozantinib. Nel caso di una crisi ipertensiva, la somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta.

Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare

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

Proteinuria

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

Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile

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

Prolungamento dell'intervallo QT

Cabozantinib deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT, pazienti che assumono antiaritmici o pazienti con malattie cardiache preesistenti, bradicardia o disturbi degli elettroliti. Quando si utilizza cabozantinib, deve essere preso in considerazione il monitoraggio periodico in corso di trattamento con elettrocardiogramma (ECG) e degli elettroliti sierici (calcio, potassio e magnesio).

Induttori e inibitori di CYP3A4

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

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

Substrati della glicoproteina P

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

Inibitori di MRP2

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

Avvertenze relative agli eccipienti

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su cabozantinib

Inibitori e induttori di CYP3A4

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

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

Agenti che modificano il pH gastrico

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

Inibitori di MRP2

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

Agenti sequestranti della bile

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

Effetto di cabozantinib su altri medicinali

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

A causa dell'elevata capacità legante di cabozantinib con le proteine plasmatiche, (vedere paragrafo 5.2) si potrebbe verificare un'interazione di spiazzamento plasmatico del warfarin con le proteine plasmatiche. In caso di tale combinazione, il valore INR deve essere monitorato.

Substrati della glicoproteina P

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare la gravidanza durante il trattamento con cabozantinib. Anche le partner di pazienti maschi che stanno assumendo cabozantinib devono evitare la gravidanza. Devono essere utilizzati metodi efficaci di contraccezione da parte dei pazienti di sesso maschile e femminile e dei loro partner nel corso della terapia e per almeno 4 mesi dopo il completamento della terapia. Poiché i contraccettivi orali potrebbero non essere considerati "metodi di contraccezione efficaci", essi devono essere utilizzati assieme a un altro metodo, come un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi al farmaco più comuni sono ipertensione, diarrea, sindrome da eritrodismetria palmo-plantare (PPES), embolia polmonare, affaticamento ed ipomagnesiemia.

Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado (manifestatesi in almeno il 25% dei pazienti) includono diarrea, ipertensione, affaticamento, incremento AST, incremento ALT, nausea, diminuzione dell'appetito, PPES, disgeusia, riduzione della conta piastrinica, stomatite, anemia, vomito, diminuzione del peso, dispepsia e costipazione. L'ipertensione è stata osservata più frequentemente nella popolazione di pazienti

con RCC naïve al trattamento (67%) rispetto ai pazienti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)(37%)

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 2 in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alle categorie di frequenza. Le frequenze sono basate su tutti i gradi e sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco (ADR) segnalate con cabozantinib nel RCC avanzato

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni e infestazioni		ascesso	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia		
Patologie endocrine	ipotiroidismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	disidratazione diminuzione dell'appetito, iperglicemia, ipoglicemia, ipofosfatemia, ipoalbuminemia, ipomagnesiemia, iponatremia, ipokaliemia, iperkaliemia, ipocalcemia, iperbilirubinemia		
Patologie del sistema nervoso	neuropatia sensitiva periferica, disgeusia, cefalea, capogiro		convulsione
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito	
Patologie vascolari	ipertensione	embolia polmonare	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	disfonia, dispnea, tosse		
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea, vomito, stomatite, costipazione, dolore addominale, dispepsia, dolore orale, bocca secca	pancreatite, dolore addominale superiore, malattia da reflusso gastroesofageo, emorroidi	fistola anale
Patologie epatobiliari			epatite colestatica

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	sindrome da eritrodiseestesia palmo-plantare, dermatite acneiforme, eruzione cutanea, rash, rash maculopapulare, cute secca, alopecia, cambiamento del colore dei capelli	prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	dolore agli arti, spasmi muscolari, artralgia		osteonecrosi della mandibola/mascella
Patologie renali e urinarie	proteinuria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento, infiammazione della mucosa, astenia	edema periferico	
Esami diagnostici	riduzione di peso, aumento sierico di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina (ALP), bilirubina ematica aumentata, aumento della creatinina, aumento dei trigliceridi, , leucociti diminuiti, aumento di gamma glutamil transferasi (GGT), aumento della amilasi, aumento del colesterolo ematico, aumento della lipasi		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		complicazione di ferita	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati relativi alle seguenti reazioni sono basati su pazienti a cui è stato somministrato CABOMETYX 60 mg una volta al giorno per via orale negli studi principali sul RCC precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e nel RCC naïve al trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Perforazione gastrointestinale

Nello studio sul RCC precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (METEOR), sono state segnalate perforazioni gastrointestinali nello 0,9% (3/331) dei

pazienti affetti da RCC trattati con cabozantinib. Tali eventi erano di grado 2 o 3. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 10,0 settimane.

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

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

Fistole

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

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

Emorragia

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

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

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

Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)

Negli studi METEOR e CABOSUN non sono stati segnalati casi di RPLS, ma sono stati riportati in altri studi clinici con cabozantinib

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01XE26.

Meccanismo d'azione

Cabozantinib è una molecola di piccole dimensioni che inibisce diversi recettori tirosin chinasi (*receptor tyrosine kinases*, RTK) coinvolti nella crescita tumorale e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo

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

Effetti farmacodinamici

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

Elettrofisiologia cardiaca

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

Efficacia e sicurezza cliniche

Dati clinici nel carcinoma a cellule renali precedentemente trattato con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)

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

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano simili nel braccio trattato con CABOMETYX e in quello trattato con everolimus. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (75%), con un'età mediana di 62 anni. Il 71% dei pazienti era stato precedentemente trattato con un solo inibitore VEGFR TKI; nel 41% dei pazienti il singolo inibitore VEGFR TKI ricevuto in precedenza era stato sunitinib. In base ai criteri del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSCKK) relativi alla categoria di rischio prognostico, nel 46% dei pazienti la prognosi era favorevole (0 fattori di rischio), nel 42% era intermedia (1 fattore di rischio) e nel 13% era sfavorevole (2 o 3 fattori di rischio). Nel 54% dei pazienti 3 o più organi, tra cui polmoni (63%), linfonodi (62%), fegato (29%) e ossa (22%), presentavano malattia metastatica. La durata mediana del trattamento è stata di 7,6 mesi (intervallo 0,3 - 20,5) per i pazienti che hanno ricevuto CABOMETYX e di 4,4 mesi (intervallo 0,21 - 18,9) per i pazienti che hanno ricevuto everolimus.

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella PFS per CABOMETYX rispetto a everolimus (Figura 1 e Tabella 3). Un'analisi ad interim programmata della OS, eseguita al momento dell'analisi della PFS, non ha raggiunto il limite di significatività statistica fissato per l'analisi ad interim (202 eventi, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). In una successiva analisi ad interim non programmata della OS, è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo per i pazienti randomizzati a CABOMETYX rispetto a everolimus (320 eventi, valore mediano di 21,4 mesi rispetto a 16,5 mesi; HR = 0,66 [0,53, 0,83],

p = 0,0003; Figura 2). Risultati comparabili di OS sono stati osservati con un'analisi di follow up (descrittiva) a 430 eventi.

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

I risultati relativi al tasso di risposta obiettiva sono riepilogati nella Tabella 4.

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

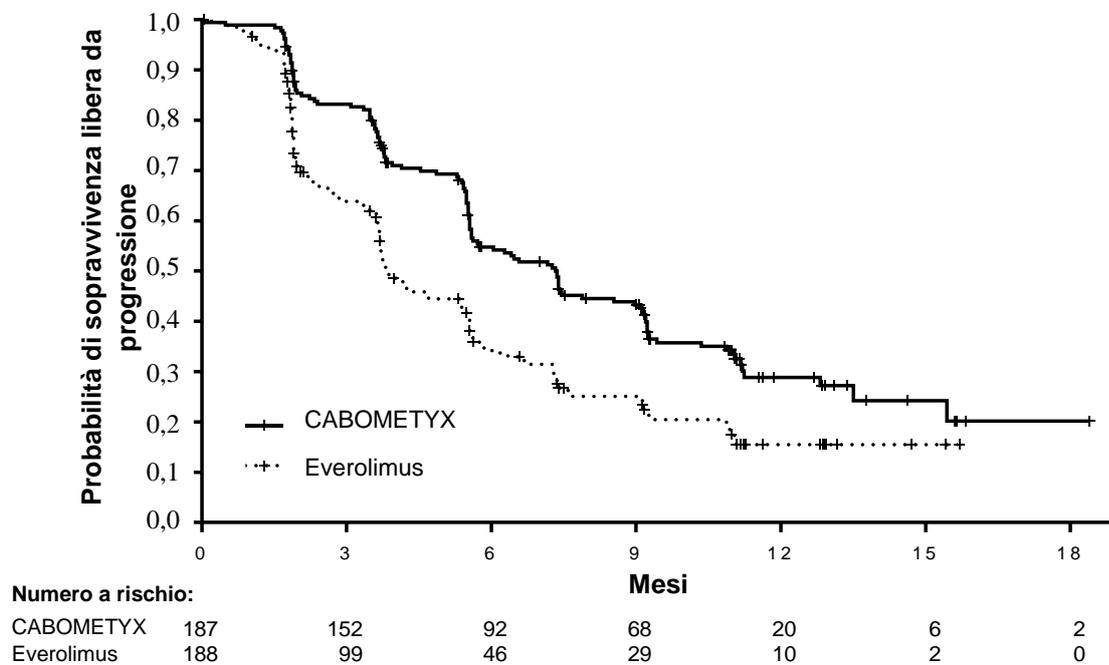


Tabella 3: Riepilogo dei risultati relativi alla PFS in base alla valutazione del comitato di revisione indipendente dei dati radiologici, in soggetti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)

Endpoint	Popolazione inclusa nell'analisi primaria (primi 375 pazienti randomizzati)		Popolazione intent-to-treat	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS mediana (Intervallo di Confidenza 95%), mesi	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
Hazard Ratio (Intervallo di Confidenza 95%), valore p ¹	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001	

¹ test dei ranghi logaritmici stratificato

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

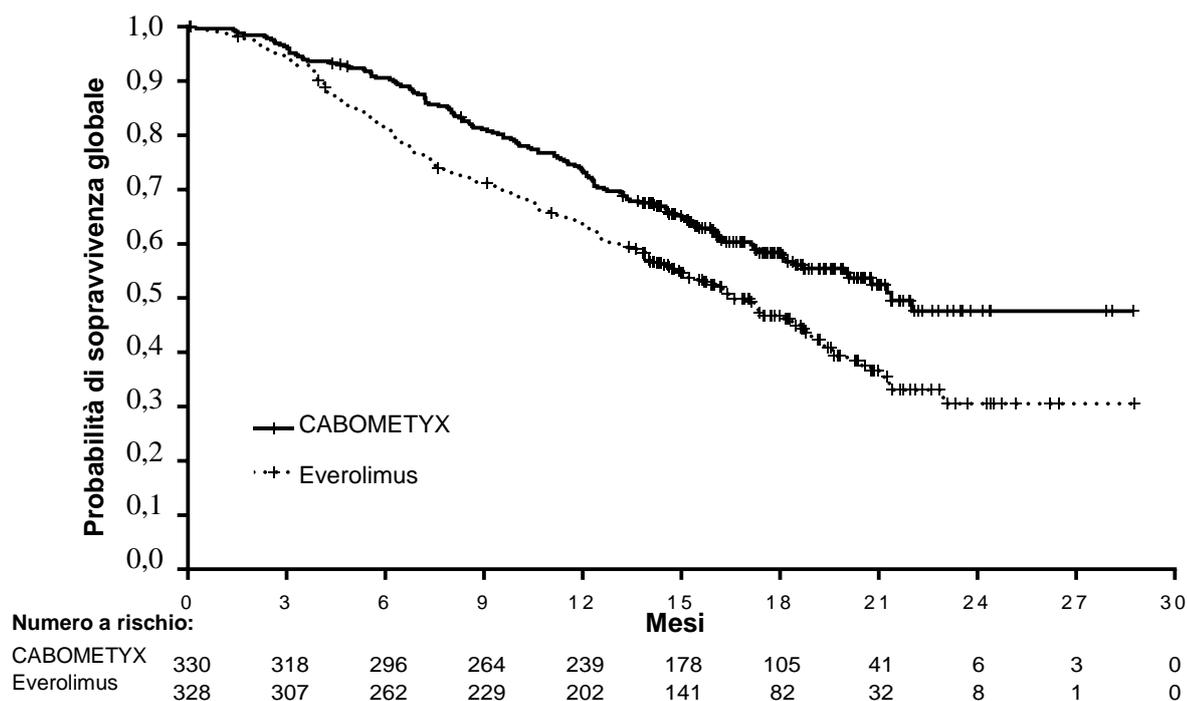


Tabella 4: Riepilogo dei risultati relativi al tasso di risposta obiettiva (ORR) in base alla revisione del comitato indipendente per i dati radiologici (IRC) e alla revisione dello sperimentatore, in soggetti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)

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

¹ test del chi-quadro

Dati clinici nel carcinoma a cellule renali naïve al trattamento

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

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

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

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

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, come valutato retrospettivamente dal comitato radiologico indipendente (IRC) in cieco, per CABOMETYX rispetto a

sunitinib (Figura 3 e Tabella 5). I risultati della PFS, dalla analisi condotta dallo sperimentatore e dalla analisi effettuata dal IRC, erano coerenti.

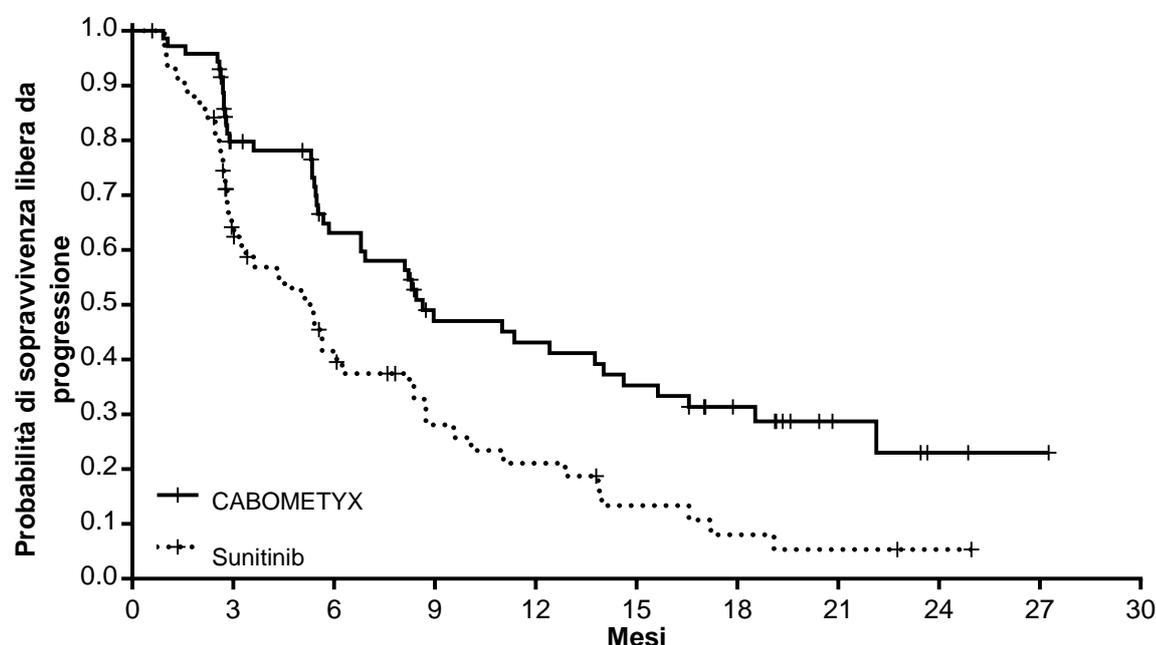
I pazienti con entrambi gli status di MET positivo e negativo hanno mostrato un effetto favorevole con CABOMETYX rispetto a sunitinib, con una attività maggiore nei pazienti con MET positivo rispetto ai pazienti con MET negativo (HR = 0.32 (0,16, 0.63) vs 0.67 (0.37, 1.23)).

Il trattamento con CABOMETYX è stato associato con un trend di sopravvivenza più lungo rispetto a sunitinib (Tabella 5).

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

I risultati del tasso di risposta obiettiva (ORR) sono riassunti nella Tabella 5.

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



Numero a rischio:		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0	0

Tabella 5: Risultati di efficacia in soggetti con RCC naïve al trattamento (popolazione ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) da IRC^a		
PFS mediana in mesi (95% CI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); stratificato ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
valore p log-rank stratificato bilaterale ^b	p=0,0005	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) da Sperimentatore		
PFS mediana in mesi (95% CI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); stratificato ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
valore p log-rank stratificato bilaterale ^b	p=0,0042	
Sopravvivenza Globale (OS)		

OS Mediana in mesi (95% CI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI); stratificato ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) n (%) by IRC		
Risposte complete	0	0
Risposte parziali	16 (20)	7 (9)
ORR (solo risposte parziali)	16 (20)	7 (9)
Stabilità di malattia	43 (54)	30 (38)
Progressione di malattia	14 (18)	23 (29)
Tasso di risposta obiettiva n (%) da Sperimentatore		
Risposte complete	1 (1)	0
Risposte parziali	25 (32)	9 (12)
ORR (solo risposte parziali)	26 (33)	9 (12)
Stabilità di malattia	34 (43)	29 (37)
Progressione di malattia	14 (18)	19 (24)

^a in accordo con censura EU

^b Fattori di stratificazione per IxRS comprendono le categorie di rischio IMDC (rischio “intermediate”, rischio “poor” e metastasi ossee (sì, no))

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con CABOMETYX in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma del rene e della pelvi renale (con l'esclusione di nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarcoma a cellule chiare, nefroma mesoblastico, carcinoma della midollare renale e tumore rabdoide del rene) (vedere paragrafo 4.2. per informazioni sull'uso pediatrico)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

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

Distribuzione

Cabozantinib è altamente legato alle proteine umane plasmatiche *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Sulla base del modello farmacocinetico di popolazione, il volume di distribuzione (V_z) è pari a circa 319 L (errore standard: $\pm 2,7\%$). Il legame con le proteine non è risultato alterato in soggetti con funzionalità epatica o renale lievemente o moderatamente compromessa.

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

In un'analisi farmacocinetica di popolazione su cabozantinib eseguita utilizzando i dati relativi a 318 pazienti con RCC e 63 volontari sani dopo la somministrazione orale di dosi di 60 mg, 40 mg e 20 mg, l'emivita plasmatica terminale di cabozantinib è risultata di circa 99 ore. La clearance media (CL/F) allo stato stazionario è stata stimata pari a 2,2 L/h. In un periodo di raccolta di 48 giorni dopo una dose singola di ¹⁴C-cabozantinib in volontari sani, circa l'81% della radioattività totale somministrata è stata recuperata nelle feci (54%) e nelle urine (27%).

Farmacocinetica in popolazioni speciali di pazienti

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Razza

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In studi di tossicità a dose ripetuta su ratti e cani di durata fino a 6 mesi, gli organi bersaglio della tossicità sono risultati il tratto gastrointestinale, il midollo osseo, i tessuti linfoidi, il rene, il surrene e i tessuti dell'apparato riproduttivo. Il livello di esposizione al quale non è stato osservato alcun effetto avverso

(NOAEL, *no observed adverse effect level*) per questi eventi era inferiore ai livelli di esposizione clinica nell'uomo alla dose terapeutica prevista.

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa

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

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE con supporto in alluminio "push-through", contenente 7 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene 4 blister con 28 compresse rivestite con film.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

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

CABOMETRYX 20 mg
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 9 settembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANCE

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA ED UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETRYX 20 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

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

EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CABOMETRYX 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 20 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

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

CABOMETRYX 40 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

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

EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CABOMETYX 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 40 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 60 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

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

EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CABOMETRYX 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETRYX 60 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 20 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

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

EU/1/16/1136/002

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

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 40 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

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

EU/1/16/1136/004

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

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABOMETYX 60 mg compresse rivestite con film
cabozantinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

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

EU/1/16/1136/006

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

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Che cos'è CABOMETRYX e a cosa serve

Cos'è CABOMETRYX

CABOMETRYX è un medicinale per il cancro che contiene il principio attivo cabozantinib. Si usa per trattare un tipo di carcinoma del rene chiamato carcinoma renale avanzato in adulti.

Come agisce CABOMETRYX

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

2. Cosa deve sapere prima di prendere CABOMETRYX

Non prenda CABOMETRYX

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

Avvertenze e precauzioni

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

- soffre di pressione alta

- ha la diarrea
- ha avuto recentemente episodi di sanguinamento significativo
- è stato sottoposto a un intervento chirurgico nel corso dell'ultimo mese (o ha in programma procedure chirurgiche), inclusi interventi ai denti
- soffre di una malattia infiammatoria intestinale (ad esempio, malattia di Crohn o colite ulcerosa, diverticolite o appendicite)
- ha avuto recentemente un coagulo di sangue nella gamba, un ictus o un attacco cardiaco
- ha una malattia al fegato o renale

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

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e CABOMETYX

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

- Medicinali per il trattamento delle infezioni fungine, quali itraconazolo, ketoconazolo e posaconazolo
- Medicinali usati per trattare le infezioni batteriche (antibiotici), quali eritromicina, claritromicina e rifampicina
- Medicinali antiallergici, quali fexofenadina e ranolazina
- Medicinali usati per trattare l'epilessia o le convulsioni, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale
- Preparati a base di piante medicinali contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), talvolta utilizzati per il trattamento della depressione o di condizioni ad essa correlate, come l'ansia
- Medicinali anticoagulanti, come warfarin
- Medicinali per il trattamento della pressione alta o di altri disturbi cardiaci, quali aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digossina, talinololo e tolvaptan
- Medicinali per il diabete, come saxagliptin e sitagliptin
- Medicinali usati per trattare la gotta, come colchicina
- Medicinali usati per trattare l'HIV o AIDS, quali efavirenz, ritonavir, maraviroc ed emtricitabina
- Medicinali usati per prevenire il rigetto di trapianto (ciclosporina) e regimi di trattamento a base di ciclosporina per l'artrite reumatoide e la psoriasi

Contraccettivi orali

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

Assunzione di CABOMETYX con cibo

CABOMETYX non va assunto con cibo. Non deve mangiare nulla per almeno 2 ore prima e per 1 ora dopo l'assunzione di CABOMETYX. Eviti di ingerire alimenti contenenti pompelmo per tutta la durata del trattamento con questo medicinale, poiché ciò potrebbe portare a un aumento dei livelli di CABOMETYX nel sangue.

Gravidanza, allattamento e fertilità

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

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

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

CABOMETYX contiene lattosio

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

3. Come prendere CABOMETYX

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

Dovrà continuare ad assumere questo medicinale fino a quando il medico non deciderà di terminare il trattamento. Se si manifestano gravi effetti indesiderati, il medico potrà decidere di modificare la dose o di terminare il trattamento prima di quanto inizialmente stabilito. Il medico la informerà se la dose deve essere modificata.

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

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

Se prende più CABOMETYX di quanto deve

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

Se dimentica di prendere CABOMETYX

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

- Sintomi come dolore addominale (mal di pancia), nausea, vomito, costipazione o febbre. Tali sintomi possono essere indicativi di una perforazione gastrointestinale, un foro che si forma nello stomaco o nell'intestino che potrebbe mettere a rischio la sua vita.
- Sanguinamento grave o incontrollabile con sintomi quali: vomitare sangue, feci nere, sangue nelle urine, mal di testa, tosse con sangue
- Gonfiore, dolore alle mani e ai piedi o respiro corto.
- Ferite che non si rimarginano.
- Convulsioni, cefalee, stato confusionale o difficoltà di concentrazione. Tali sintomi possono essere indicativi di una condizione denominata sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS). La RPLS è tra gli effetti indesiderati non comuni (può interessare meno di 1 persona su 100).

Altri effetti indesiderati includono:

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

- Disturbi di stomaco, tra cui diarrea, nausea, vomito, costipazione, indigestione e dolore addominale
- Vesciche, dolore alle mani o alla pianta dei piedi, eruzione cutanea o rossore della pelle, secchezza della pelle, infiammazione cutanea con eruzioni e pustole piatte o in rilievo
- Diminuzione dell'appetito, perdita di peso, alterazione del senso del gusto
- Affaticamento, debolezza, cefalea, capogiro, intorpidimento, formicolio, sensazione di bruciore, dolore agli arti
- Ipertensione (innalzamento della pressione arteriosa)
- Anemia (bassi livelli di globuli rossi)
- Riduzione delle piastrine (che aumenta il rischio di sanguinamento o lividi)
- Riduzione del numero dei globuli bianchi
- Rossore, rigonfiamento o dolore alla bocca o alla gola, difficoltà nel parlare, raucedine, tosse, bocca secca
- Valori alterati negli esami del sangue effettuati per monitorare lo stato di salute generale e la funzionalità degli organi (compreso il fegato)
- Bassi livelli di elettroliti nel sangue (come magnesio, calcio, fosfato, sodio o potassio)
- Elevati livelli di potassio nel sangue
- Aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (che può causare itterizia/pelle o occhi giallastri)
- Diminuzione del livello di alcuni tipi di proteine nel sangue (ipoalbuminemia)
- Cambiamenti negli esami del sangue dei valori usati per monitorare la funzionalità del pancreas (incluso aumento dei livelli di lipasi e amilasi)
- Aumento della creatinina nel sangue (un prodotto chimico dell'attività muscolare riversato nel sangue dai reni)
- Aumento o diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue
- Aumento del livello di colesterolo nel sangue
- Dolore alle braccia, alle gambe e alle articolazioni, spasmi muscolari
- Respiro corto
- Presenza di proteine nelle urine (visibili nell'esame delle urine)
- Riduzione dell'attività della tiroide; i sintomi possono includere: stanchezza, aumento di peso, costipazione, sensazione di freddo e secchezza della pelle

- Disidratazione (mancanza di liquidi)
- Alopecia (perdita e assottigliamento dei capelli), cambiamento di colore dei capelli

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

- Ascesso (accumulo di pus accompagnato da gonfiore e infiammazione)
- Tintinnio nelle orecchie
- Coaguli di sangue nei polmoni
- Infiammazione del pancreas
- Dolore nella parte superiore dell'addome
- Malattia da reflusso gastroesofageo (risalita di acido dello stomaco)
- Emorroidi
- Prurito
- Gonfiore alle gambe, ai piedi, alle braccia e alle mani
- Complicazioni dovute a ferite

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

- Convulsioni
- Lacerazione dolorosa o connessione anomala dei tessuti nell'ano
- Diminuzione del flusso di bile dal fegato
- Degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare CABOMETYX

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene CABOMETYX

Il principio attivo è cabozantinib (S)-malato.

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

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

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

Gli altri componenti sono:

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

Descrizione dell'aspetto di CABOMETRYX e contenuto della confezione

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

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

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

Le compresse di CABOMETRYX sono disponibili in confezioni contenenti 4 blister da 7 compresse l'uno (28 in totale) o un flacone in plastica da 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

Produttore

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Francia

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България,

PharmaSwiss EOODIpsen Pharma
16, Troyanski Prohod Street, Str. Grigore
Alexandrescu nr. 59,
Floor 3, Office 8, Lageraclădirea HQ Victoriei, Sector
1,
1612 Sofia010626, București
Tel: + 40 (021) 231 27 20Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s. Olbrachtova 2006/9,
140 00 Praha 4
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

France, Hrvatska, Slovenija

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5

Riga

LV 1046

Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Narbuto g. 5,
08103 Vilnius
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

RomâniaSlovenská republika

Ipsen PharmaLiek s.r.o.
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59, Hviezdoslavova 19
clădirea HQ Victoriei, Sector 1, SK-90301 Senec
010626, BucureștiSlovenská republika
Tel: + 421 253 412 01840 (021) 231 27 20

Slovenija United Kingdom

PharmaSwiss d.o.o. Ipsen Ltd.
Brodišče 32190 Bath Road
SI-1236 Trzin Slough, Berkshire SL1 3XE
Tel: + 386 1 236 47 00 United Kingdom
Tel: + 44 (0)1753 - 62 77 00

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,
Hrvatska
Tel: +385 1 6311 833
Fax: +385 1 6311 844

Slovenská republika

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

Ireland

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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