

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película
CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película
CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 15,54 mg de lactose.

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 40 mg de cabozantinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 31,07 mg de lactose.

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 60 mg de cabozantinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 46,61 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película.

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos são amarelos e redondos, sem ranhura, impressos com "XL" num dos lados e "20" no outro lado do comprimido.

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos são amarelos e de forma triangular, sem ranhura, impressos com "XL" num dos lados e "40" no outro lado do comprimido.

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos são amarelos e de forma oval, sem ranhura, impressos com "XL" num dos lados e "60" no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CABOMETRYX é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado:

- no tratamento de primeira linha de adultos com risco intermédio ou alto, de acordo com os critérios do IMDC (ver secção 5.1)
- em adultos após terapêutica prévia com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com CABOMETRYX deve ser iniciado por um médico com experiência na administração de medicamentos anticancerígenos.

Posologia

Os comprimidos CABOMETRYX (cabozantinib) e as cápsulas COMETRIQ (cabozantinib) não são bioequivalentes, pelo que não se devem substituir uns aos outros (ver secção 5.2). Se um doente tiver de mudar das cápsulas de cabozantinib para os comprimidos de cabozantinib, deve continuar a utilizar uma dose de CABOMETRYX não superior a 60 mg ou a dose atual de COMETRIQ (a que for mais baixa).

A dose recomendada de CABOMETRYX é de 60 mg uma vez por dia. O tratamento deve continuar até que o doente deixe de beneficiar clinicamente do tratamento ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável.

O tratamento de reações adversas suspeitas ao medicamento pode implicar a interrupção temporária do tratamento e/ou a redução da dose do tratamento com CABOMETRYX (ver Tabela 1). Nas situações em que seja necessário reduzir a dose, recomenda-se a redução para 40 mg diários e, em seguida, para 20 mg diários. Recomenda-se a interrupção da dose no tratamento de CTCAE de grau 3, de toxicidade superior ou de toxicidade intolerável de grau 2. Recomenda-se a redução da dose caso ocorram acontecimentos que, se persistirem, se podem tornar graves ou intoleráveis.

Se um doente falhar uma dose, a dose em falta não deve ser tomada se faltarem menos de 12 horas para a dose seguinte.

Tabela 1: Alterações recomendadas da dose de CABOMETYX em caso de reações adversas

Reação adversa e Gravidade	Alteração do Tratamento
Reações adversas de Grau 1 e Grau 2 toleráveis e facilmente controláveis	Regra geral, não é necessário ajuste da dose. Ponderar o acréscimo de cuidados de apoio, conforme indicado.
Reações adversas de Grau 2 intoleráveis e que não são controláveis com uma redução de dose ou cuidados de apoio	Interromper o tratamento até que a reação adversa passe a ser de Grau ≤ 1 . Adicionar cuidados de apoio, conforme indicado. Ponderar reiniciar o tratamento com uma dose reduzida.
Reações adversas de Grau 3 (exceto alterações laboratoriais clinicamente não relevantes)	Interromper o tratamento até que a reação adversa passe a ser de Grau ≤ 1 . Adicionar cuidados de apoio, conforme indicado. Reiniciar o tratamento com uma dose reduzida.
Reações adversas de Grau 4 (exceto alterações laboratoriais clinicamente não relevantes)	Interromper o tratamento. Instituir cuidados médicos apropriados. Se a reação adversa passar a Grau ≤ 1 , reiniciar o tratamento com uma dose reduzida. Se a reação adversa não desaparecer, descontinuar definitivamente o CABOMETYX.

Nota: Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

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

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

Populações especiais

Doentes idosos

Não se recomenda um ajuste específico de dose para o uso de cabozantinib em pessoas idosas (> 65 anos).

Raça

Há pouca experiência de utilização do cabozantinib em doentes não caucasianos.

Doentes com compromisso renal

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

Doentes com compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado, a dose recomendada é de 40 mg uma vez por dia. Os doentes devem ser monitorizados quanto à ocorrência de acontecimentos adversos, devendo-se ajustar a dose ou suspender o medicamento conforme necessário (ver secção 4.2). O cabozantinib não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave, pois ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia nesta população.

Doentes com compromisso cardíaco

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

População pediátrica

A segurança e eficácia do cabozantinib em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O CABOMETYX destina-se a administração oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não partidos. Os doentes devem receber instruções para não comerem pelo menos 2 horas antes e até 1 hora depois de tomarem CABOMETYX.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Dado a maioria dos acontecimentos poder ocorrer na fase inicial do tratamento, o médico deve avaliar de perto o doente durante as primeiras oito semanas de tratamento, de modo a determinar se se justifica alterar a dose. Regra geral, os acontecimentos que ocorrem precocemente incluem hipocalcemia, hipocalemia, trombocitopenia, hipertensão, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), proteinúria e eventos gastrointestinais (GI) (dor abdominal, inflamação das mucosas, obstipação, diarreia, vômitos).

No carcinoma de células renais após tratamento dirigido ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), houve redução ou interrupção da dose devido à ocorrência de efeitos adversos em 59,8% e 70%, respetivamente, dos doentes tratados com cabozantinib no ensaio clínico principal (METEOR). Foram necessárias duas reduções de dose em 19,3% dos doentes. O tempo mediano para a primeira redução da dose foi de 55 dias e para a primeira interrupção da dose foi de 38 dias.

No tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais, houve redução ou interrupção da dose em 46% e 73%, respetivamente, dos doentes tratados com cabozantinib no ensaio clínico (CABOSUN).

Perfuração e fístulas

Observaram-se perfurações gastrointestinais (GI) graves e fístulas, por vezes fatais, com o cabozantinib. Os doentes com doença intestinal inflamatória (p. ex. doença de Crohn, colite ulcerosa, peritonite, diverticulite ou apendicite), com infiltração tumoral no trato gastrointestinal ou que sofram de complicações de cirurgias gastrointestinais prévias (particularmente quando associadas a uma cicatrização demorada ou incompleta) devem ser avaliados cuidadosamente antes de iniciarem o tratamento com cabozantinib, devendo ser posteriormente monitorizados de perto quanto a sintomas de perfuração e fístulas, incluindo abscessos e sépsis. A diarreia persistente ou recorrente durante o tratamento pode constituir um fator de risco para o desenvolvimento de fístula anal. O cabozantinib deve ser interrompido em doentes que apresentem perfuração gastrointestinal ou fístula que não possa ser adequadamente controlada.

Eventos tromboembólicos

Observaram-se eventos tromboembólicos venosos, incluindo embolismo pulmonar, bem como eventos tromboembólicos arteriais com o cabozantinib. O cabozantinib deve ser usado com cuidado em doentes que estão em risco ou que possuem antecedentes destes eventos. O cabozantinib deve ser interrompido em doentes que desenvolvam enfarte agudo do miocárdio ou qualquer outra complicação tromboembólica arterial clinicamente significativa.

Hemorragia

Observou-se hemorragia grave com o cabozantinib. Os doentes com antecedentes de hemorragia grave antes do início do tratamento devem ser avaliados cuidadosamente antes de iniciarem o tratamento com cabozantinib. O cabozantinib não deve ser administrado a doentes que sofram ou apresentem risco de hemorragia grave.

Complicações a nível da cicatrização de feridas

Observaram-se complicações a nível da cicatrização de feridas com o cabozantinib. Se possível, o tratamento com cabozantinib deve ser interrompido pelo menos 28 dias antes de qualquer cirurgia planeada, incluindo cirurgias dentárias. A decisão de retomar o tratamento com cabozantinib após uma cirurgia deve basear-se no parecer clínico de uma adequada cicatrização da ferida. O cabozantinib deve ser interrompido em doentes que sofram de complicações a nível da cicatrização de feridas que exijam intervenção médica.

Hipertensão

Observou-se hipertensão com o cabozantinib. A tensão arterial deve estar bem controlada antes do início do tratamento com cabozantinib. Durante o tratamento com cabozantinib, todos os doentes devem ser submetidos a monitorização da hipertensão e tratados conforme necessário com terapêutica anti-hipertensiva convencional. No caso de hipertensão persistente apesar do uso de anti-hipertensivos, a dose de cabozantinib deve ser reduzida. Deve suspender-se o cabozantinib se a hipertensão for grave e persistente apesar da terapia anti-hipertensiva e reduzir a dose de cabozantinib. Em caso de crise hipertensiva, o cabozantinib deve ser suspenso.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

Observou-se síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP) com o cabozantinib. Quando a SEPP é grave, deve considerar-se a suspensão do tratamento com cabozantinib. O tratamento com cabozantinib deve ser retomado com uma dose inferior quando a SEPP passar a grau 1.

Proteinúria

Observou-se proteinúria com o cabozantinib. Durante o tratamento com cabozantinib, a presença de proteínas na urina deve ser monitorizada regularmente. O cabozantinib deve ser interrompido em doentes que desenvolvam síndrome nefrótica.

Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível

Observou-se síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR), também conhecida como síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR), com o cabozantinib. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer doente que revele múltiplos sintomas, incluindo convulsões, cefaleias, distúrbios visuais, confusão ou função mental alterada. O tratamento com cabozantinib deve ser interrompido em doentes com SLPR.

Prolongamento do intervalo QT

O cabozantinib deve ser utilizado com cuidado em doentes com historial de prolongamento do intervalo QT, doentes sob terapêutica com antiarrítmicos e doentes com doença cardíaca pré-existente, bradicardia ou distúrbios eletrolíticos. Ao se utilizar o cabozantinib, deve-se considerar uma monitorização periódica através de ECGs e doseamento dos eletrólitos (cálcio, potássio e magnésio séricos) durante o tratamento.

Indutores e inibidores do CYP3A4

O cabozantinib é um substrato do CYP3A4. A administração simultânea de cabozantinib com cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, resultou num aumento da exposição plasmática ao cabozantinib. É necessário cuidado quando se administra cabozantinib com agentes que são potentes inibidores do CYP3A4. A administração simultânea de cabozantinib com rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, resultou numa diminuição da exposição plasmática ao cabozantinib. Por conseguinte, deve evitar-se a administração crónica de agentes que são potentes indutores do CYP3A4 com o cabozantinib (ver secções 4.2 e 4.5).

Substratos da glicoproteína-P

Num sistema de ensaio bidirecional utilizando células MDCK-MDR1, o cabozantinib foi um inibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mas não um substrato, das atividades de transporte da glicoproteína-P (P-gp). Por conseguinte, o cabozantinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da P-gp administrados concomitantemente. Os doentes devem ser alertados no que se refere à toma de um substrato da P-gp (p. ex. fexofenadina, aliscireno, ambrisentano, etexilato de dabigatran, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptan) enquanto estiverem a receber cabozantinib (ver secção 4.5).

Inibidores da MRP2

A administração de inibidores da MRP2 pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de cabozantinib. Por conseguinte, a utilização concomitante de inibidores da MRP2 (p. ex. ciclosporina, efavirenz, emtricitabina) deve ser cuidadosamente ponderada (ver secção 4.5).

Avisos sobre o excipiente

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou malabsorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre o cabozantinib

Inibidores e indutores do CYP3A4

A administração a voluntários saudáveis de cetoconazol (400 mg diários, durante 27 dias), um potente inibidor do CYP3A4, reduziu a depuração do cabozantinib (em 29%) e aumentou a exposição plasmática à dose única de cabozantinib (AUC) em 38%. Por conseguinte, a coadministração de inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, sumo de toranja) com cabozantinib deve ser cuidadosamente ponderada.

A administração a voluntários saudáveis de rifampicina (600 mg diários, durante 31 dias), um potente indutor do CYP3A4, aumentou a depuração de cabozantinib (4,3 vezes) e diminuiu a exposição plasmática à dose única de cabozantinib (AUC) em 77%. Por conseguinte, a coadministração crónica de indutores potentes do CYP3A4 (p. ex. fenitoína, carbamazepina, rifampina, fenobarbital ou preparações à base de plantas contendo Hiperício [*Hypericum perforatum*]) com cabozantinib deve ser cuidadosamente ponderada.

Agentes modificadores do pH gástrico

A coadministração do inibidor da bomba de prótons (IBP) esomeprazol (40 mg diários, durante 6 dias) com uma dose única de 100 mg de cabozantinib a voluntários saudáveis não resultou num efeito clinicamente significativo sobre a exposição plasmática ao cabozantinib (AUC). Não é necessário qualquer ajuste de dose quando são coadministrados agentes modificadores do pH gástrico (ou seja, IBP, antagonistas dos recetores H2 e antiácidos) com cabozantinib.

Inibidores da MRP2

Dados *in vitro* demonstram que o cabozantinib é um substrato da MRP2. Por conseguinte, a administração de inibidores da MRP2 pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de cabozantinib.

Agentes sequestradores de sais biliares

Os agentes sequestradores de sais biliares, como a colestiramina e o colestagel, podem interagir com o cabozantinib e afetar a absorção (ou reabsorção), resultando numa exposição potencialmente reduzida (ver secção 5.2). Desconhece-se o significado clínico destas interações potenciais.

Efeito do cabozantinib sobre outros medicamentos

Não foi investigado o efeito do cabozantinib sobre a farmacocinética de esteroides contraceptivos. Como não se pode garantir que o efeito contraceptivo não é alterado, recomenda-se um método adicional de contraceção, como um método de barreira.

Devido aos níveis elevados de ligação às proteínas plasmáticas do cabozantinib (secção 5.2), pode ser possível uma interação por deslocamento da proteína plasmática com a varfarina. No caso de tal associação, os valores do INR devem ser monitorizados.

Substratos da glicoproteína-P

Num sistema de ensaio bidirecional utilizando células MDCK-MDR1, o cabozantinib foi um inibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mas não um substrato, das atividades de transporte da P-gp. Por conseguinte, o cabozantinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da P-gp administrados concomitantemente. Os doentes devem ser alertados no que se refere à toma de um substrato da P-gp (p. ex. fexofenadina, aliscireno, ambrisentano, etexilato de dabigatran, digoxina, colchicina, maraviroc,

posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptan) enquanto estiverem a receber cabozantinib.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem a tomar cabozantinib. As companheiras de doentes masculinos a tomar cabozantinib também devem evitar engravidar. Os doentes masculinos e femininos e respetivos companheiros devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por um período de 4 meses, pelo menos, após conclusão do mesmo. Dado existir a possibilidade de os contraceptivos orais não poderem ser considerados "métodos eficazes de contraceção", os mesmos devem ser utilizados em conjunto com outro método, como um método de barreira (ver secção 4.5).

Gravidez

Não existem estudos em mulheres grávidas utilizando cabozantinib. Estudos realizados em animais revelaram efeitos embriofetais e teratogénicos (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O cabozantinib não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com cabozantinib.

Amamentação

Desconhece-se se o cabozantinib e/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Tendo em consideração os potenciais malefícios para os lactentes, as mães devem suspender a amamentação durante o tratamento com cabozantinib e por um período de 4 meses, pelo menos, após conclusão do mesmo.

Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade humana. Com base em resultados de segurança não-clínica, a fertilidade masculina e feminina pode ser afetada pelo tratamento com cabozantinib (ver secção 5.3). Antes do tratamento, devem aconselhar-se tanto homens como mulheres no sentido de procurarem aconselhamento e ponderarem a preservação da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do cabozantinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Reações adversas como fadiga e fraqueza foram associadas à utilização de cabozantinib. Por conseguinte, recomenda-se precaução ao conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No carcinoma de células renais após tratamento dirigido ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

As reações adversas graves mais frequentes associadas ao cabozantinib são diarreia (1,8%), embolismo pulmonar (1,5%), fadiga (1,2%) e hipomagnesemia (1,2%). As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (verificadas em pelo menos 25% dos doentes) incluíram diarreia (74%), fadiga (56%), náuseas (50%), diminuição do apetite (46%), síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (SEPP) (42%), hipertensão (37%), vómitos (32%), diminuição de peso (31%) e obstipação (25%).

No tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais

As reações adversas graves mais frequentes associadas ao cabozantinib são hipertensão (9%), diarreia (5,1%), SEPP (5,1%) e embolismo (5,1%). As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (apresentadas por pelo menos 25% dos doentes) foram diarreia (73%), hipertensão (67%), fadiga (64%), aumento da AST (60%), aumento da ALT (55%), diminuição do apetite (47%), SEPP (42%), disgeusia (41%), diminuição da contagem de plaquetas (38%), estomatite (37%), náuseas (32%), diminuição de peso (32%) e dispepsia (27%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são descritas na Tabela 2 de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA e categorias de frequência. As frequências baseiam-se em todos os graus e definem-se como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Em cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas medicamentosas reportadas com cabozantinib no CCR avançado

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente
Infeções e infestações		abcesso	
Doenças do sangue e do sistema linfático	anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia		
Doenças endócrinas	hipotireoidismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	desidratação, diminuição do apetite, hiperglicemia, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia		
Doenças do sistema nervoso	neuropatia sensorial periférica, disgeusia, cefaleias, tonturas		convulsões
Afeções do ouvido e do labirinto		zumbido	
Vasculopatias	hipertensão	embolismo pulmonar	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	disfonia, dispneia, tosse		
Doenças gastrointestinais	diarreia, náuseas, vômitos, estomatite, obstipação, dor abdominal, dispepsia, dor na boca, boca seca	pancreatite dor na região superior do abdômen, doença de refluxo gastroesofágico, hemorroidas	fístula anal,
Afeções hepatobiliares			hepatite colestática

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatite acneiforme, erupção cutânea, rash maculopapular, pele seca, alopecia, alteração da cor do cabelo	prurido	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	dor nas extremidades, espasmos musculares, artralgia		osteonecrose do maxilar
Doenças renais e urinárias	proteinúria		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga, inflamação das mucosas, astenia	edema periférico	
Exames complementares de diagnóstico	diminuição do peso, aumento da ALT, AST e ALP séricas, aumento da bilirrubinemia, aumento da creatinina, aumento dos triglicéridos, diminuição da fórmula leucocitária, aumento da GGT, aumento da amilase, aumento do colesterol no sangue, aumento da lipase		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		complicações em feridas	

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados relativos às reações adversas seguintes baseiam-se em doentes que receberam Cabometyx 60 mg qd po nos estudos principais em CCR após terapêutica prévia dirigida ao VEGF e no tratamento de primeira linha do CCR (secção 5.1).

Perfuração gastrointestinal (GI)

No estudo em CCR após terapêutica prévia dirigida ao VEGF (METEOR), foram reportados casos de perfuração GI em 0,9% (3/331) dos doentes com CCR tratados com cabozantinib. Os acontecimentos foram de Grau 2 ou 3. O tempo mediano até à ocorrência foi de 10,0 semanas.

No estudo do tratamento de primeira linha do CCR (CABOSUN), foram reportados casos de perfuração GI em 2,6% (2/78) dos doentes tratados com cabozantinib. Os acontecimentos foram de Grau 4.

Houve casos de perfuração fatal no programa clínico do cabozantinib.

Fístulas

No estudo em CCR após terapêutica prévia dirigida ao VEGF (METEOR), foram reportados casos de fístulas em 1,2% (4/331) dos doentes tratados com cabozantinib, incluindo casos de fístulas anais em 0,6% (2/331) dos doentes tratados com cabozantinib. Um acontecimento foi considerado de Grau 3; os restantes foram de Grau 2. O tempo mediano até à ocorrência foi de 30,3 semanas.

No estudo do tratamento em primeira linha do CCR (CABOSUN), não foram reportados casos de fístulas.

Hemorragia

No estudo em CCR após terapêutica prévia dirigida ao VEGF (METEOR), a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves (Grau \geq 3) foi de 2,1% (7/331) nos doentes com CCR tratados com cabozantinib. O tempo mediano até à ocorrência foi de 20,9 semanas.

No estudo do tratamento em primeira linha do CCR (CABOSUN), a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves (Grau \geq 3) foi de 5,1% (4/78) nos doentes com CCR tratados com cabozantinib.

Houve casos de hemorragias fatais no programa clínico do cabozantinib.

Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR)

Não foi reportado nenhum caso de SLPR nos estudos METEOR e CABOSUN, mas registaram-se casos de SLPR noutros estudos clínicos com cabozantinib.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

Em caso de suspeita de sobredosagem, deve suspender-se o cabozantinib e instituir cuidados de suporte. Devem controlar-se os parâmetros clínicos e laboratoriais relativos ao metabolismo, pelo menos semanalmente ou conforme considerado clinicamente apropriado, de modo a avaliar eventuais tendências de mudança. As reações adversas associadas a uma sobredosagem devem ser tratadas sintomaticamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico, inibidor da proteína cinase, código ATC: L01XE26.

Mecanismo de ação

O cabozantinib é uma pequena molécula que inibe vários recetores da tirosina cinase (RTK) envolvidos no crescimento tumoral e na angiogénese, na regeneração patológica do osso, na resistência a medicamentos e na progressão metastática do cancro. O cabozantinib foi avaliado quanto à sua atividade inibidora de uma variedade de cinases e foi identificado como sendo um inibidor dos recetores da MET (proteína recetora do fator de crescimento do hepatócito) e do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Além disso, o cabozantinib inibe outras tirosina cinases, incluindo o recetor da GAS6 (AXL), a RET, a ROS1, a TYRO3, a MER, o recetor do fator das células estaminais (KIT), a TRKB, a tirosina cinase-3 (FLT3) semelhante a Fms e a TIE-2.

Efeitos farmacodinâmicos

Numa vasta gama de modelos tumorais pré-clínicos, o cabozantinib demonstrou um efeito relacionado com a dose de inibição do crescimento tumoral, regressão tumoral e/ou inibição das metástases.

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo clínico controlado em doentes com carcinoma medular da tiroide, observou-se um aumento, desde a situação basal, em termos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia, QTcF) de 10 a 15 ms ao Dia 29 (mas não ao Dia 1), após início do tratamento com cabozantinib (numa dose de 140 mg, 1 x dia). Este efeito não esteve associado a uma alteração da morfologia do traçado cardíaco nem a novos ritmos. Neste estudo, nenhum dos doentes tratados com cabozantinib apresentou um QTcF confirmado > 500 ms, situação também verificada nos doentes tratados com cabozantinib nos estudos no CCR (numa dose de 60 mg).

Eficácia e segurança clínicas

Dados clínicos no carcinoma de células renais após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

A segurança e eficácia do CABOMETYX no tratamento do carcinoma de células renais após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foram avaliadas num estudo de Fase 3 (METEOR), aleatorizado, aberto e multicêntrico. Doentes (N = 658) com CCR avançado com um componente de células claras previamente medicados com pelo menos 1 inibidor do recetor VEGF da tirosina cinase (VEGFR TKI) foram aleatorizados (1:1) para receber CABOMETYX (N = 330) ou everolímus (N = 328). Os doentes podiam ter recebido outras terapias anteriores, incluindo citocinas e anticorpos visando o VEGF, o recetor de morte programada 1 (PD-1) ou respetivos ligandos. Foram permitidos doentes com metástases cerebrais tratadas. A sobrevivência livre de progressão (PFS – *progression-free survival*) foi avaliada em ocultação por uma comissão independente de análise radiológica, sendo a análise primária realizada entre os primeiros 375 doentes aleatorizados. Os parâmetros de avaliação de eficácia secundários foram a taxa de resposta objetiva (ORR – *objective response rate*) e a sobrevivência global (OS – *overall survival*). Os tumores foram avaliados de 8 em 8 semanas durante os primeiros 12 meses, passando a ser avaliados de 12 em 12 semanas daí em diante.

Os dados demográficos e as características da doença na situação basal foram semelhantes entre os braços do CABOMETYX e do everolímus. A maioria dos doentes eram homens (75%) com uma idade mediana de 62 anos. Setenta e um por cento (71%) tinham recebido apenas um VEGFR TKI anterior; 41% dos doentes tinham recebido sunitinib como único VEGFR TKI anterior. De acordo com os critérios do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* para prognóstico da categoria de risco, 46% tinham um prognóstico favorável (0 fatores de risco), 42% tinham um prognóstico intermédio (1 fator de risco) e 13% tinham um prognóstico fraco (2 ou 3 fatores de risco). Cinquenta e quatro por cento (54%) dos doentes tinham 3 ou mais órgãos com doença metastática, incluindo pulmões (63%), gânglios linfáticos (62%), fígado (29%) e ossos (22%). A duração mediana do tratamento foi de 7,6 meses (intervalo de 0,3 - 20,5) no caso dos doentes que receberam CABOMETYX e de 4,4 meses (intervalo de 0,21 - 18,9) no caso dos doentes que receberam everolímus.

Comparativamente com o everolímus, o CABOMETYX demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa em termos de PFS (Figura 1 e Tabela 3). Foi realizada uma análise interina planeada da OS aquando da análise da PFS, não se tendo atingido o limiar interino para significado estatístico (202 eventos, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). Numa análise interina posterior não planeada da OS, foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa no caso dos doentes aleatorizados para o CABOMETYX comparativamente com o everolímus (320 eventos, mediana de 21,4 meses vs. 16,5 meses; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; Figura 2). Foram observados resultados comparáveis para a OS numa análise de follow-up (descritiva) aos 430 eventos.

Análises exploratórias da PFS e da OS na população ITT também demonstraram resultados consistentes favoráveis ao CABOMETYX comparativamente com o everolímus em diferentes subgrupos de acordo com a idade (< 65 vs. ≥ 65, sexo, grupo de risco do MSKCC (favorável, intermédio, fraco), estado ECOG (0 vs. 1), tempo decorrido desde o diagnóstico até à aleatorização (< 1 ano vs. ≥ 1 ano), estado MET do tumor (alto vs. baixo vs. desconhecido), metástases ósseas (ausência vs. presença), metástases viscerais (ausência vs. presença), metástases viscerais e ósseas (ausência vs. presença), número de VEGFR-TKI anteriores (1 vs. ≥ 2) e duração do primeiro VEGFR-TKI (≤ 6 meses vs. > 6 meses).

Os resultados em termos de taxa de resposta objetiva encontram-se resumidos na Tabela 4.

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de sobrevivência livre de progressão segundo a comissão independente de análise radiológica, em doentes com CCR após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (primeiros 375 doentes aleatorizados)

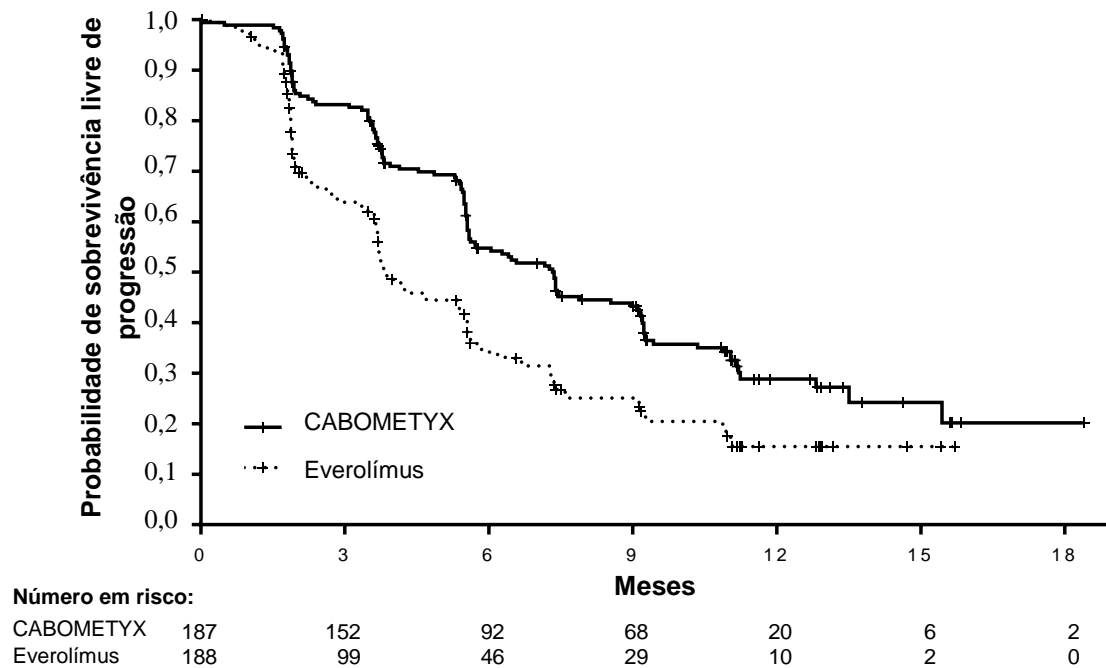


Tabela 3: Resumo dos resultados em termos de PFS segundo a comissão independente de análise radiológica em doentes com CCR após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

Parâmetro de avaliação	População de análise de PFS primária		População em intenção de tratamento	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS mediana (IC de 95%), meses	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
HR (IC de 95%), valor de p ¹	0,58 (0,45, 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p < 0,0001	

¹ Teste de "log-rank" estratificado

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência global em doentes com CCR após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

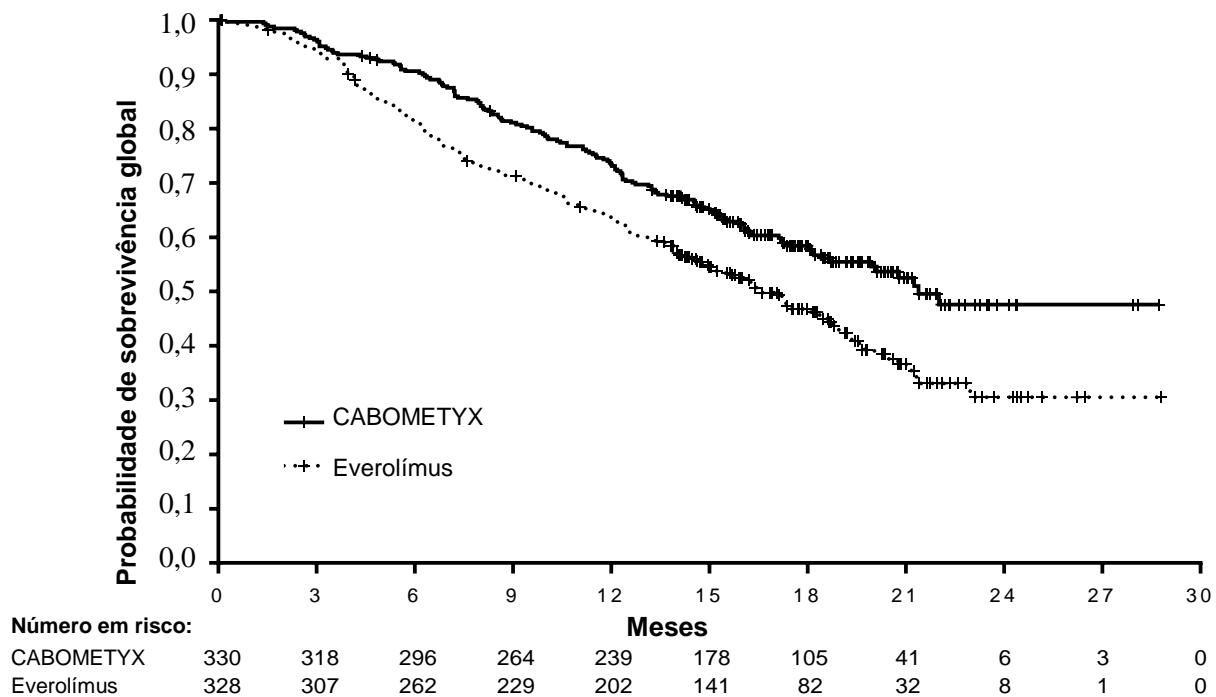


Tabela 4: Resumo dos resultados em termos de taxa de resposta objetiva (ORR) segundo a comissão independente de análise radiológica (IRC) e a análise do investigador, em doentes com CCR após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

Parâmetro de avaliação	Análise primária da ORR, população em intenção de tratamento (IRC)		ORR segundo a análise do investigador, população em intenção de tratamento	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (apenas respostas parciais) (IC de 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
Valor de p ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Resposta parcial	17%	3%	24%	4%
Tempo mediano decorrido até à primeira resposta, meses (IC de 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)
Doença estável como melhor resposta	65%	62%	63%	63%
Doença progressiva como melhor resposta	12%	27%	9%	27%

¹ Teste do Qui quadrado

Dados clínicos no tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais

A segurança e eficácia do CABOMETYX no tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais foram avaliadas num estudo randomizado, sem ocultação e multicêntrico (CABOSUN). Os doentes (N=157) com CCR não tratado, localmente avançado ou metastático com uma componente de células claras foram randomizados (1:1) de forma a receberem CABOMETYX (N=79) ou sunitinib (N=78). Os doentes tinham de ter doença com risco intermédio ou alto, conforme definido pelas categorias de grupo de risco do *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). Os doentes foram estratificados por grupo de risco IMDC e pela presença de metástases ósseas (sim/não). Aproximadamente 75% dos doentes tinham sido sujeitos a nefrectomia antes do início do tratamento.

O objetivo primário foi a PFS. Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a sobrevivência global (OS). As avaliações tumorais foram realizadas a cada 12 semanas.

As características demográficas e de doença basais foram idênticas entre os braços de CABOMETYX e de sunitinib. A maior parte dos doentes eram do sexo masculino (78%), com uma idade mediana de 62 anos. A distribuição dos doentes por grupos de risco IMDC foi de 81% com risco intermédio (1-2 fatores de risco) e 19% com risco alto (≥ 3 fatores de risco). A maior parte dos doentes (87%) tinham um estado de performance ECOG de 0 ou de 1; 13% tinham um estado de performance ECOG de 2. Trinta e seis por cento (36%) dos doentes tinham metástases ósseas.

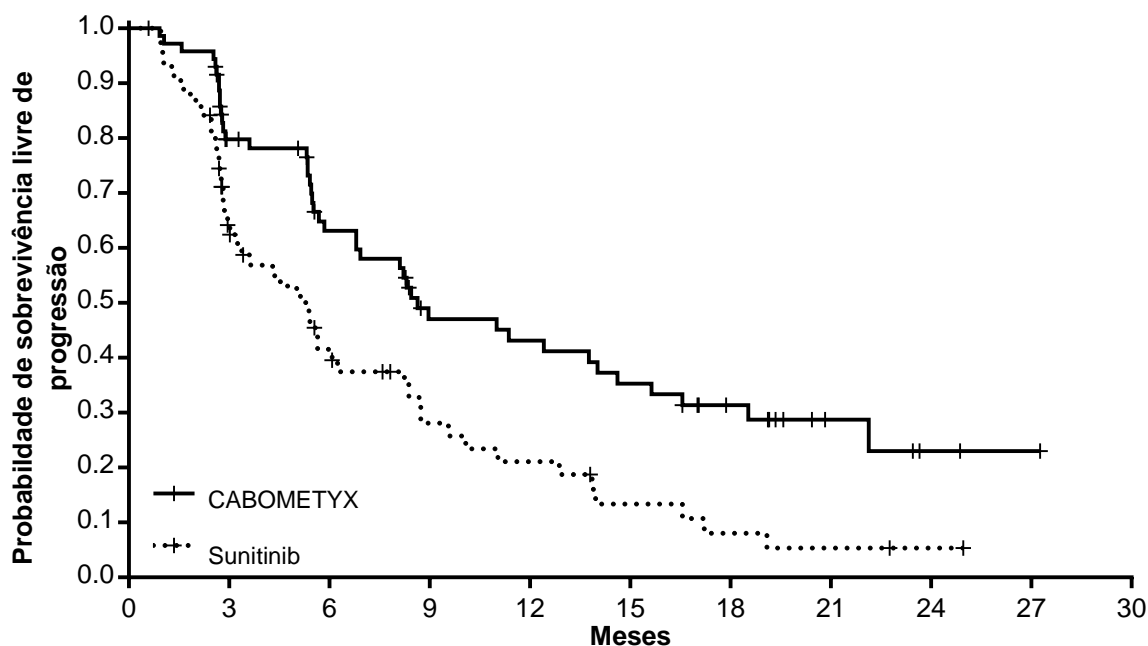
Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa da PFS na avaliação retrospectiva feita em ocultação por um comité independente de análise radiológica (IRC) com o CABOMETYX em comparação com o sunitinib (Figura 3 e Tabela 5). Os resultados de PFS da análise feita pelo Investigador e da análise feita pelo IRC foram consistentes.

Tanto os doentes com resultado MET positivo como negativo apresentaram um efeito favorável com o CABOMETYX em comparação com sunitinib, com atividade superior em doentes com resultado MET positivo em comparação com os doentes com estado MET negativo (HR=0,32 (0,16, 0,63) vs 0,67 (0,37, 1,23)) respetivamente.

O tratamento com CABOMETYX esteve associado a uma tendência para maior sobrevivência em comparação com sunitinib (Tabela 5). O estudo não foi desenhado para análise da OS e os dados são imaturos.

Os resultados da taxa de resposta objetiva (ORR) encontram-se resumidos na Tabela 5.

Figura 3: Curva de Kaplan Meier da PFS pelo IRC dos indivíduos com CCR tratados em 1ª linha



Número em risco:

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

Tabela 5: Resultados de eficácia em indivíduos com CCR tratados em 1ª linha (população ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Sobrevivência livre de progressão (PFS) pelo IRC^a		
PFS mediana em meses (95% IC)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95% IC); estratificado ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Valor de p no log-rank de dois lados: estratificado ^b	p=0,0005	
Sobrevivência livre de progressão (PFS) pelo Investigador		
PFS mediana em meses (95% IC)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95% IC); estratificado ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Valor de p no log-rank de dois lados: estratificado ^b	p=0,0042	

Sobrevivência global (OS)		
OS mediana em meses (95% IC)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95% IC); estratificado ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
n da Taxa de resposta objetiva (ORR) (%) pelo IRC		
Respostas completas	0	0
Respostas parciais	16 (20)	7 (9)
ORR (apenas respostas parciais)	16 (20)	7 (9)
Doença estável	43 (54)	30 (38)
Doença progressiva	14 (18)	23 (29)
n da Taxa de resposta objetiva (ORR) (%) pelo Investigador		
Respostas completas	1 (1)	0
Respostas parciais	25 (32)	9 (12)
ORR (apenas respostas parciais)	26 (33)	9 (12)
Doença estável	34 (43)	29 (37)
Doença progressiva	14 (18)	19 (24)

^a de acordo com a censura da UE

^b Fatores de estratificação por IxRS incluem as categorias de risco do IMDC (risco intermédio, risco baixo e metástases ósseas (sim, não))

^c Estimado com o modelo de risco proporcional de Cox ajustado aos fatores de estratificação por IxRS. *Hazard ratio* < 1 indica uma sobrevivência livre de progressão a favor do cabozantinib

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com CABOMETYX em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do carcinoma renal e da pélvis renal (excluindo nefroblastoma, nefroblastomatose, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma medular renal e tumor rabdoide do rim) (ver secção 4.2 para informações sobre utilização em pediatria).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o pico da concentração plasmática de cabozantinib é atingido 3 a 4 horas após a dose. Os perfis de concentração plasmática vs tempo revelam um segundo pico de absorção aproximadamente 24 horas após a administração, o que sugere que o cabozantinib pode ser sujeito a recirculação entero-hepática.

A repetição de uma dose diária de 140 mg de cabozantinib durante 19 dias resultou numa acumulação média de cabozantinib (com base na AUC) 4 a 5 vezes superior à verificada após administração de uma dose única; o estado de equilíbrio é atingido aproximadamente ao Dia 15.

Em voluntários saudáveis que receberam uma dose oral única de 140 mg de cabozantinib e comparativamente com os valores verificados em jejum, uma refeição rica em gordura aumentou moderadamente os valores da C_{max} e da AUC (41% e 57%, respetivamente). Não existem informações sobre o efeito preciso dos alimentos quando ingeridos 1 hora após a administração de cabozantinib.

Após uma única dose de 140 mg administrada a indivíduos saudáveis, não foi possível demonstrar a bioequivalência entre as formulações de cabozantinib em cápsulas e em comprimidos. Comparativamente com a formulação em cápsulas (COMETRIQ), observou-se com a formulação em comprimidos (CABOMETYX) um aumento de 19% na C_{max} . Em termos da AUC, observou-se uma diferença inferior a 10% entre a formulação de cabozantinib em comprimidos (CABOMETYX) e a formulação em cápsulas (COMETRIQ).

Distribuição

In vitro, o cabozantinib liga-se fortemente às proteínas no plasma humano ($\geq 99,7\%$). Com base no modelo de farmacocinética populacional (PK), o volume de distribuição (V_z) é de aproximadamente 319 l

(EP: $\pm 2,7\%$). A ligação às proteínas não foi alterada em indivíduos com compromisso renal ou hepático ligeiro ou moderado.

Biotransformação

O cabozantinib foi metabolizado *in vivo*. Estavam presentes quatro metabolitos no plasma com exposições (AUC) superiores a 10% do fármaco de origem: óxido de XL184-N, produto de clivagem da XL184 amida, monohidroxisulfato de XL184 e sulfato do produto de clivagem da 6-desmetilamida. Dois metabolitos não conjugados (óxido de XL184-N e produto de clivagem da XL184 amida), que possuem < 1% da potência de inibição da cinase "alvo" do cabozantinib de origem, representam cada um < 10% da exposição plasmática total relacionada com o fármaco.

O cabozantinib é um substrato para o metabolismo do CYP3A4 *in vitro*, como anticorpo neutralizador do CYP3A4 inibe a formação do metabolito óxido de XL184-N em > 80% numa incubação de microsomas de fígado humano catalizada por NADPH; por outro lado, os anticorpos neutralizadores dos CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 não tiveram qualquer efeito sobre a formação de metabolitos do cabozantinib. Um anticorpo neutralizador do CYP2C9 demonstrou um efeito mínimo sobre a formação de metabolitos do cabozantinib (ou seja, uma redução < 20%).

Eliminação

Numa análise de PK populacional do cabozantinib com dados de 318 doentes com CCR e de 63 voluntários saudáveis normais após a administração oral de doses de 60 mg, 40 mg e 20 mg, a semivida terminal plasmática do cabozantinib revelou ser de aproximadamente 99 horas. A depuração média (CL/F) no estado de equilíbrio foi estimada em 2,2 l/hora. Num período de colheita de 48 dias após a administração de uma dose única de ^{14}C -cabozantinib a voluntários saudáveis, foi recuperada aproximadamente 81% da radioatividade total administrada, 54% nas fezes e 27% na urina.

Farmacocinética em populações especiais de doentes

Compromisso renal

Os resultados de um estudo envolvendo doentes com compromisso renal indicam que as taxas da média LS geométrica para a C_{\max} e a $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ do cabozantinib plasmático foram 19% e 30% mais elevadas no caso dos indivíduos com compromisso renal ligeiro (IC de 90% para a C_{\max} , 91,60% a 155,51%; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ de 98,79% a 171,26%) e 2% e 6 a 7% mais elevadas (IC de 90% para a C_{\max} , 78,64% a 133,52%; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ de 79,61% a 140,11%) no caso dos indivíduos com compromisso renal moderado, comparativamente com indivíduos com função renal normal. Os doentes com compromisso renal grave não foram estudados.

Compromisso hepático

Os resultados de um estudo envolvendo doentes com compromisso hepático indicam que a exposição ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) aumentou 81% e 63% nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente (IC de 90% para $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$: 121,44% a 270,34% para o compromisso hepático ligeiro e 107,37% a 246,67% para o compromisso hepático moderado). Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados.

Raça

Uma análise de PK populacional não identificou diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do cabozantinib em função da raça.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães até 6 meses de duração, os órgãos alvo da toxicidade foram o trato gastrointestinal, a medula óssea, os tecidos linfoides, os tecidos dos rins, glândulas suprarrenais e trato reprodutor. A dose sem efeitos adversos observados (NOAEL) para estes achados ficou abaixo dos níveis de exposição clínica humana com a dose terapêutica pretendida.

O cabozantinib não revelou potencial mutagénico nem clastogénico numa bateria padrão de ensaios de genotoxicidade. O potencial carcinogénico do cabozantinib foi avaliado em duas espécies: ratinhos transgénicos rasH2 e ratos Sprague-Dawley. No estudo de carcinogenicidade de 2 anos, os resultados neoplásicos relacionados com cabozantinib consistiram num aumento da incidência de feocromocitoma benigno, isoladamente ou em associação a feocromocitoma maligno / feocromocitoma maligno complexo da medula adrenal em ambos os sexos com exposições bastante inferiores à exposição pretendida em seres humanos . A relevância clínica das lesões neoplásicas observadas em ratos é incerta, mas provavelmente será baixa.

O cabozantinib não se revelou carcinogénico no modelo de ratinhos rasH2 numa exposição ligeiramente superior à exposição terapêutica pretendida para o Homem.

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

Realizaram-se estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos. Em ratos, o cabozantinib causou perdas pós-implante, edema fetal, lábio/palato leporino, aplasia dérmica e cauda torcida ou não desenvolvida. Em coelhos, o cabozantinib causou alterações dos tecidos moles do feto (baço de tamanho reduzido, lobo pulmonar intermédio pequeno ou inexistente) e aumento da incidência do total de malformações fetais. Os NOAEL para toxicidade embriofetal e achados teratogénicos foram inferiores aos níveis de exposição clínica humana com a dose terapêutica pretendida.

Em ratos jovens (comparáveis a uma população pediátrica > 2 anos), a administração de cabozantinib revelou um aumento dos parâmetros dos leucócitos, diminuição da hematopoiese, sistema reprodutor feminino imaturo/púbere (sem atraso na abertura vaginal), anomalias nos dentes, redução do teor de minerais ósseos e densidade, pigmentação do fígado e hiperplasia linfoide dos gânglios linfáticos. Aparentemente, os achados ao nível do útero/ovários e a diminuição da hematopoiese foram transitórios, ao passo que os efeitos sobre os parâmetros ósseos e a pigmentação do fígado se revelaram persistentes. Os ratos jovens (comparáveis a uma população pediátrica < 2 anos) apresentaram achados relacionados com o tratamento semelhantes, mas aparentemente revelaram-se mais sensíveis à toxicidade relacionada com o cabozantinib com níveis de dose comparáveis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo do comprimido

Celulose microcristalina

Lactose anidra

Hidroxipropil celulose

Croscarmelose sódica

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose 2910

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PCTFE com fundo pressionável de película de alumínio contendo 7 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 4 blisters com 28 comprimidos revestidos por película.

Frasco de HDPE com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças e três recipientes de gel de sílica dessecante. Cada frasco contém 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

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

Data da primeira autorização: 09 de setembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANÇA

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CABOMETYX 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D contendo o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

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

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 40 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CABOMETYX 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D contendo o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

CABOMETYX 40 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

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

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 60 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CABOMETRYX 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D contendo o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETYX 20 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/16/1136/002

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

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

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 40 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/16/1136/004

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETYX 60 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

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

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 60 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/16/1136/006

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

CABOMETYX 20 mg Comprimidos revestidos por película
CABOMETYX 40 mg Comprimidos revestidos por película
CABOMETYX 60 mg Comprimidos revestidos por película
cabozantinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é o CABOMETYX e para que é utilizado

O que é CABOMETYX

CABOMETYX é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa cabozantinib. É utilizado para tratar fases avançadas de um tipo de cancro dos rins chamado de carcinoma de células renais em adultos.

Como atua o CABOMETYX

O CABOMETYX bloqueia a ação de proteínas chamadas recetores da tirosina cinase (RTKs), que estão envolvidas no crescimento de células e no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que as alimentam. Estas proteínas podem estar presentes em quantidades elevadas em células cancerosas e, ao bloquear a sua ação, o CABOMETYX pode abrandar a velocidade a que o tumor cresce e ajudar a cortar o fornecimento de sangue necessário ao cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar CABOMETYX

Não tome CABOMETYX

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

Advertências e precauções

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

- tiver tensão arterial elevada
- tiver diarreia
- tiver um historial recente de hemorragia significativa
- foi submetido a uma cirurgia há menos de um mês (ou se estiverem planeados procedimentos cirúrgicos), incluindo cirurgia dentária
- tiver doença intestinal inflamatória (por exemplo doença de Crohn ou colite ulcerosa, diverticulite ou apendicite)
- tiver um historial recente de coágulo sanguíneo na perna, AVC ou ataque cardíaco
- tiver doença hepática ou renal.

Informe o seu médico se alguma destas condições se aplicar a si. É possível que necessite de tratamento para estas condições, ou o seu médico pode optar por alterar a sua dose de CABOMETRYX ou interromper completamente o tratamento. Consulte também a secção 4 "*Efeitos secundários possíveis*".

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e CABOMETRYX

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto porque o CABOMETRYX pode afetar a forma como alguns medicamentos atuam. De igual modo, alguns medicamentos podem afetar a forma como CABOMETRYX atua. Isto pode implicar que o seu médico tenha de alterar a(s) dose(s) que toma. Deve indicar ao médico todos os medicamentos que toma, principalmente se estiver a tomar:

- Medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas, como itraconazol, cetoconazol e posaconazol
- Medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas (antibióticos), como eritromicina, claritromicina e rifampicina
- Medicamentos anti-alérgicos, como fexofenadina e ranolazina
- Medicamentos utilizados para tratar epilepsia ou convulsões, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital
- Misturas de plantas contendo Hipericão (*Hypericum perforatum*), utilizadas por vezes para tratar a depressão ou estados relacionados como a ansiedade
- Medicamentos utilizados para diluir o sangue, como varfarina
- Medicamentos para tratar a tensão arterial elevada ou outros problemas cardíacos, como aliscireno, ambrisentano, etexilato de dabigatran, digoxina, talinolol e tolvaptan
- Medicamentos para a diabetes, como saxagliptina e sitagliptina
- Medicamentos utilizados para tratar a gota, como colchicina
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH ou a SIDA, como efavirenz, ritonavir, maraviroc e emtricitabina
- Medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de transplantes (ciclosporina) e regimes à base de ciclosporina utilizados no tratamento da artrite reumatoide e da psoríase

Contraceptivos orais

Se tomar CABOMETRYX enquanto usar contraceptivos orais, estes podem ser ineficazes. Deve usar também um método contraceptivo de barreira (por exemplo, preservativo ou diafragma) enquanto estiver a tomar CABOMETRYX e durante pelo menos 4 meses após ter acabado o tratamento.

Tomar CABOMETYX com alimentos

Não deve tomar CABOMETYX com alimentos. Não deve comer nada durante, pelo menos, 2 horas antes de tomar CABOMETYX e até 1 hora após tomar o medicamento. Evite consumir produtos que contenham toranja enquanto estiver a tomar este medicamento porque podem aumentar os níveis de CABOMETYX no sangue.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Evite engravidar durante o tratamento com CABOMETYX. Se você ou, no caso de um doente masculino, a sua companheira, puder engravidar durante o tratamento e, pelo menos, nos 4 meses seguintes ao fim do mesmo, deve usar um método contraceptivo adequado. Fale com o seu médico sobre os métodos contraceptivos que são adequados enquanto estiver a tomar CABOMETYX (ver também Outros Medicamentos e CABOMETYX, em cima).

Informe o seu médico se engravidar ou planejar fazê-lo, ou no caso de doente masculino, a sua companheira, durante o tratamento com CABOMETYX.

Fale com o seu médico ANTES de tomar CABOMETYX se estiver, ou se a sua companheira estiver a planejar engravidar uma vez terminado o tratamento. Existe a possibilidade do tratamento com CABOMETYX afetar a sua fertilidade.

As mulheres que tomem CABOMETYX não devem amamentar durante o tratamento e pelo menos nos primeiros 4 meses após conclusão do mesmo, porque o cabozantinib e/ou os seus metabolitos podem ser excretados no leite materno e serem prejudiciais para a criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tenha cuidado ao conduzir veículos ou utilizar máquinas. Tenha em mente que o tratamento com CABOMETYX pode fazer com que se sinta cansado ou fraco e afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

CABOMETYX contém lactose

O CABOMETYX contém lactose (um tipo de açúcar). Caso tenha sido informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar CABOMETYX

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

Deve continuar a tomar este medicamento até que o seu médico decida parar o tratamento. Se sofrer de efeitos secundários graves, o seu médico pode decidir mudar a dose ou parar o tratamento mais cedo do que planeado originalmente. O seu médico dir-lhe-á se é necessário ajustar a dose.

CABOMETYX deve ser tomado uma vez por dia. A dose habitual é de 60 mg, no entanto o seu médico decidirá qual a dose certa para o seu caso.

CABOMETYX **não** deve ser tomado com alimentos. Não deve comer nada durante pelo menos 2 horas antes de tomar CABOMETYX e até 1 hora após tomar o medicamento. Engula o comprimido com um copo cheio de água. Não parta os comprimidos.

Se tomar mais CABOMETYX do que deveria

Se tomar mais CABOMETYX do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital, fazendo-se acompanhar dos comprimidos e deste folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar CABOMETYX

- Se ainda faltarem 12 horas ou mais até à próxima dose, tome a dose em falta assim que se lembrar. Tome a próxima dose no horário normal.
- Se faltarem menos de 12 horas até à próxima dose, então não tome a dose em falta. Tome a próxima dose no horário normal.

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

- Sintomas como dor abdominal (barriga), náuseas (sensação de enjoo), vômitos, obstipação ou febre. Estes podem ser sinais de perfuração gastrointestinal, um buraco que aparece no estômago ou no intestino e que pode ser potencialmente fatal.
- Hemorragia grave ou não controlável com sintomas como: vomitar sangue, fezes escuras, sangue na urina, dores de cabeça, tosse com sangue.
- Inchaço, dores nas mãos e pés ou falta de ar.
- Uma ferida que não cicatriza.
- Ataques, dor de cabeça, confusão ou dificuldade em concentrar-se. Estes podem ser sinais de uma condição chamada síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR). A SLPR é pouco frequente (afeta menos de 1 em 100 pessoas).

Outros efeitos secundários incluem:

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

- Mal-estar no estômago, incluindo diarreia, náuseas, vômitos, obstipação, indigestão e dor abdominal
- Bolhas, dores nas mãos ou nas plantas dos pés, erupção cutânea ou pele vermelha, pele seca, inflamação da pele com bolhas e altos achatados ou levantados
- Diminuição do apetite, perda de peso, sentido do paladar alterado
- Fadiga, fraqueza, cefaleias, tonturas, dormência, formigamento, sensação de queimadura, dor nos membros
- Hipertensão (aumento da tensão arterial)
- Anemia (baixos níveis de glóbulos vermelhos)
- Redução das plaquetas (que aumenta o risco de hemorragia ou de nódos negros)
- Redução da contagem de glóbulos brancos
- Vermelhidão, inchaço ou dor na boca ou garganta, dificuldade para falar, rouquidão, tosse, boca seca
- Alterações nas análises sanguíneas utilizadas para controlar o estado de saúde geral e o funcionamento dos seus órgãos (incluindo o fígado)
- Baixos níveis de eletrólitos no sangue (como magnésio, cálcio, fosfato, sódio ou potássio)
- Altos níveis de potássio no sangue
- Aumento dos níveis de bilirrubina no sangue (o que pode resultar em icterícia /pele ou olhos amarelados)
- Diminuição no sangue de um certo tipo de proteína (hipoalbuminemia)
- Alterações nas análises ao sangue usadas para monitorizar a função do pâncreas (incluindo aumento dos níveis de lípase e amilase)
- Aumento da creatinina no sangue (produto químico da atividade muscular excretado pelos rins)
- Aumento ou diminuição dos níveis de açúcar no sangue
- Aumento do nível de colesterol no sangue

- Dores nos braços, pernas e articulações, espasmos musculares
- Falta de ar
- Presença de proteínas na urina (detetado nas análises)
- Diminuição da atividade da tireoide; os sintomas podem incluir: cansaço, aumento de peso, obstipação, sensação de frio e pele seca
- Desidratação (falta de líquidos)
- Alopecia (perda e enfraquecimento do cabelo), alteração da cor do cabelo

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

- Abscessos (acumulação de pus, com inchaço e inflamação)
- Zumbidos nos ouvidos
- Coágulos sanguíneos nos pulmões
- Inflamação do pâncreas
- Dor na região superior do abdómen
- Doença de refluxo gastroesofágico (subida do ácido do estômago)
- Hemorroidas
- Comichão
- Inchaço das pernas, pés, braços e mãos
- Complicações em feridas

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

- Ataques
- Uma rutura dolorosa ou conexão anormal do tecido no ânus
- Diminuição do fluxo biliar a partir do fígado
- Lesões ósseas no maxilar

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Anexo V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CABOMETYX

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, no rótulo do frasco e embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CABOMETYX

A substância ativa é (S)-maleato de cabozantinib.

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 40 mg de cabozantinib.

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 60 mg de cabozantinib.

Os outros componentes são:

- **Conteúdo dos comprimidos:** celulose microcristalina, lactose anidra, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal anidro, estearato de magnésio (ver secção 2 quanto ao teor em lactose)
- **Película de revestimento:** hipromelose, dióxido de titânio (E171), triacetina, óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de CABOMETRYX e conteúdo da embalagem

Os comprimidos CABOMETRYX 20 mg revestidos por película são amarelos, redondos, sem ranhura e identificados com "XL" num dos lados e "20" no outro lado.

Os comprimidos CABOMETRYX 40 mg revestidos por película são amarelos, de forma triangular, sem ranhura e identificados com "XL" num dos lados e "40" no outro lado.

Os comprimidos CABOMETRYX 60 mg revestidos por película são amarelos, de forma oval, sem ranhura e identificados com "XL" num dos lados e "60" no outro lado.

Os comprimidos CABOMETRYX estão disponíveis em embalagens contendo 4 blisters com 7 comprimidos cada (28 no total) ou um frasco de plástico com 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

Fabricante

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, França

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV Guldenisporenpark 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 EOOD
16, Troyanski Prohod Street,
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел.: +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 Realía, Plaza de Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France,

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

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,

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, n° 16a-1°
Miraflores P-1495-190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

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

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Brodišče 32
SI-1236 Trzin
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Liek s.r.o.
Hviezdoslavova 19

Hrvatska
Tel: +385 1 6311 833
Fax: +385 1 6311 844

Ireland

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

SK-90301 Senec
Slovenská republika
Tel: + 421 253 412 018

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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