

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMETRIQ 20 mg capsule rigide  
COMETRIQ 80 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene cabozantinib (*S*)-malato equivalente a 20 mg o 80 mg di cabozantinib. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

La capsula rigida è di colore grigio e presenta la scritta "XL184 20mg" stampata in nero sul corpo della stessa. La capsula contiene una polvere di colore bianco grezzo.

La capsula dura è di colore arancione e presenta la scritta "XL184 80mg" stampata in nero sul corpo della stessa. La capsula contiene una polvere di colore bianco grezzo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

COMETRIQ è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma midollare della tiroide in progressione, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico.

Per i pazienti in cui lo stato della mutazione RET (rearranged during transfection) non è conosciuto o è negativo, si deve prendere in considerazione la possibilità di un minore beneficio prima di decidere il trattamento del singolo paziente (vedere informazioni importanti nel paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

Le capsule di COMETRIQ (cabozantinib) e le compresse di CABOMETYX (cabozantinib) non sono bioequivalenti e non devono essere usate in modo intercambiabile (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di COMETRIQ è pari a 140 mg una volta al giorno, assunta in forma di una capsula arancione da 80 mg e tre capsule grigie da 20 mg. Il trattamento deve continuare finché il paziente non riceva più beneficio clinico dalla terapia o finché si verifichi una tossicità inaccettabile.

Bisogna aspettarsi che la maggioranza dei pazienti trattati con COMETRIQ richiederà uno o più aggiustamenti della dose (riduzione e/o interruzione) a causa delle tossicità. I pazienti devono essere quindi sottoposti ad un attento monitoraggio durante le prime otto settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

La gestione delle sospette reazioni avverse al farmaco potrebbe richiedere l'interruzione temporanea e/o la riduzione della dose di COMETRIQ. Quando è necessaria la riduzione della dose, si raccomanda di ridurre la dose a 100 mg al giorno, da assumere sotto forma di una capsula arancione da 80 mg e

una grigia da 20 mg; successivamente, si raccomanda di ridurla a 60 mg al giorno, sotto forma di tre capsule grigie da 20 mg.

Si raccomanda l'interruzione della dose per la gestione di tossicità di grado 3 CTCAE o superiore, o di tossicità intollerabili di grado 2.

Si raccomanda la riduzione della dose per reazioni che, qualora dovessero persistere, potrebbero diventare gravi o intollerabili.

Poiché la maggior parte degli eventi potrebbe verificarsi nella fase iniziale del trattamento, il medico deve valutare il paziente attentamente nel corso delle prime otto settimane di trattamento, per stabilire se sono necessarie modifiche della dose. Gli eventi che hanno normalmente un esordio precoce includono ipocalcemia, ipokaliemia, trombocitopenia, ipertensione, eritrodismetria palmo-plantare (PPES) ed eventi gastrointestinali (dolore addominale o a livello del cavo orale, infiammazione delle mucose, costipazione, diarrea, vomito).

Il verificarsi di alcune reazioni avverse gravi (quali fistola gastrointestinale) può dipendere dalla dose cumulativa. Tali eventi potrebbero presentarsi in una fase più tardiva del trattamento.

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

#### Altri 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 senza o con un minimo potenziale di indurre o inibire CYP3A4.

#### Pazienti anziani

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose specifico per l'utilizzo di cabozantinib nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni). È stata tuttavia osservata una tendenza verso l'aumento del tasso di eventi avversi gravi in soggetti con 75 o più anni.

#### Razza

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

#### 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.

#### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, la dose raccomandata di cabozantinib corrisponde a 60 mg una volta al giorno. In questi pazienti è raccomandato un attento monitoraggio della sicurezza generale (vedere paragrafo 5.2) poiché potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose o un'interruzione. 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 effettuate raccomandazioni specifiche relativamente alla dose.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cabozantinib in bambini con età <18 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

COMETRIQ è per uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere e non aperte. Ai pazienti deve essere spiegato di non mangiare per almeno 2 ore prima di assumere COMETRIQ e per 1 ora dopo la somministrazione dello stesso.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Le riduzioni e le interruzioni della dose si sono verificate rispettivamente nel 79% e nel 72% dei pazienti trattati con cabozantinib nello studio registrativo. Due riduzioni della dose sono state necessarie nel 41% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima riduzione della dose è stato pari a 43 giorni e il tempo mediano alla prima interruzione della dose è stato pari a 33 giorni. Si raccomanda quindi un attento monitoraggio dei pazienti durante le prime otto settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

#### Epatotossicità

Anomalie nei test di funzionalità epatica (aumenti di alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST] e bilirubina) sono stati frequentemente osservati in pazienti trattati con cabozantinib. Si raccomanda di eseguire test di funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) prima di iniziare il trattamento con cabozantinib e di monitorarli attentamente durante il trattamento. Per i pazienti con peggioramento dei test di funzionalità epatica, considerato correlato al trattamento con cabozantinib (cioè dove nessuna causa alternativa è evidente), la dose deve essere ridotta o il trattamento interrotto seguendo le raccomandazioni fornite al paragrafo 4.2.

#### Perforazioni, fistole e ascessi intra-addominali

Gravi perforazioni e fistole gastrointestinali (GI), talvolta fatali, nonché ascessi intra-addominali sono stati osservati con cabozantinib. I pazienti che sono stati di recente sottoposti a radioterapia, che presentano malattia infiammatoria intestinale (es. Malattia di Crohn, colite ulcerosa, peritonite, o diverticolite), infiltrazione neoplastica di trachea, bronchi o esofago, che hanno complicanze dovute a una precedente chirurgia gastrointestinale (in particolare, quando associate a una guarigione ritardata o incompleta), o complicanze da una precedente radioterapia del torace (incluso il mediastino), devono essere valutati in maniera accurata prima di iniziare una terapia con cabozantinib e, successivamente, devono essere monitorati attentamente per rilevare sintomi di perforazioni o fistole. Nei casi di insorgenza di mucosite dopo l'inizio della terapia, si deve escludere la presenza di fistole non gastrointestinali. La somministrazione di cabozantinib deve essere interrotta nei pazienti con perforazione gastrointestinale, o fistola gastrointestinale o non gastrointestinale.

#### Eventi tromboembolici

Sono stati osservati eventi di tromboembolia venosa, inclusa embolia polmonare, ed eventi di tromboembolia e arteriosa, a volte fatali, con la somministrazione di cabozantinib. Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che sono a rischio di questi eventi o li hanno avuti precedentemente. Cabozantinib deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano un infarto miocardico acuto o altre complicanze tromboemboliche arteriose clinicamente significative.

### Emorragia

Gravi eventi emorragici, a volte fatali, sono stati osservati con la somministrazione di cabozantinib. I pazienti che hanno evidenza di coinvolgimento tumorale della trachea o dei bronchi, o anamnesi di emottisi prima dell'inizio del trattamento devono essere valutati attentamente prima di iniziare la terapia con cabozantinib. Cabozantinib non deve essere somministrato in pazienti con grave emorragia o emottisi recente.

### Aneurismi e dissezioni dell'arteria

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

### Disturbi Gastrointestinali (GI)

Diarrea, nausea/vomito, diminuzione dell'appetito e stomatite/dolore orale sono state alcune delle reazioni avverse GI più comunemente riportate (vedere paragrafo 4.8). E' necessaria una gestione medica tempestiva, comprese le cure di supporto con antiemetici, antidiarroici o antiacidi per prevenire disidratazione, squilibri elettrolitici e perdita di peso. In caso di reazioni avverse GI significative persistenti o ricorrenti deve essere presa in considerazione l'interruzione o la riduzione della dose o l'interruzione permanente di cabozantinib (vedere paragrafo 4.2).

### Complicanze correlate alla guarigione di ferite

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

### Ipertensione

E' stata osservata ipertensione, comprese crisi ipertensive, in corso di trattamento con cabozantinib. La pressione arteriosa deve essere ben controllata prima di iniziare il trattamento con cabozantinib. Dopo l'inizio del trattamento con cabozantinib, la pressione arteriosa deve essere monitorata precocemente e regolarmente e trattata secondo necessità con un'appropriata terapia antipertensiva. In caso di ipertensione persistente nonostante l'uso di farmaci antipertensivi, il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto fino a quando la pressione arteriosa non risulti sotto controllo, dopo di che cabozantinib può essere ripreso a dose ridotta. Il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto definitivamente se l'ipertensione è grave e persistente nonostante la terapia antipertensiva e la riduzione della dose di cabozantinib. In caso di crisi ipertensiva, il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto definitivamente.

### Osteonecrosi

Sono stati osservati eventi di osteonecrosi della mandibola/mascella (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ) in seguito alla somministrazione di cabozantinib. Un esame del cavo orale deve essere effettuato prima di iniziare la terapia con cabozantinib e periodicamente durante il trattamento. I pazienti devono ricevere consigli relativamente alle pratiche di igiene orale. Il trattamento con cabozantinib deve essere sospeso almeno 28 giorni prima dell'intervento chirurgico dentale previsto o di procedure dentali invasive laddove possibile. Si deve usare cautela nei pazienti in trattamento con agenti associati all'osteonecrosi della mandibola/mascella, come i bifosfonati. Si deve interrompere la somministrazione di cabozantinib in pazienti con osteonecrosi della mandibola/mascella.

### Eritrodisestesia palmo-plantare (PPES)

PPES è stata osservata con cabozantinib. In casi di PPES grave, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con cabozantinib. Il trattamento con cabozantinib deve essere ripreso ad una dose più bassa quando la PPES si è ridotta al grado 1.

### Proteinuria

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

### Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile

La sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è stata osservata con cabozantinib. La PRES deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano sintomi indicativi della diagnosi, inclusi convulsioni, mal di testa, disturbi visivi, confusione o alterazione della funzione mentale. Il trattamento con cabozantinib deve essere interrotto in pazienti con PRES.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Cabozantinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti che stanno assumendo farmaci antiaritmici, o pazienti con pre-esistente rilevante patologia cardiaca, bradicardia o squilibrio elettrolitico. In corso di trattamento con cabozantinib, deve essere preso in considerazione il monitoraggio periodico con elettrocardiogramma e valutazione degli elettroliti sierici (calcio, potassio e magnesio). Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4, che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di cabozantinib, deve essere utilizzato con cautela.

### Induttori e inibitori di CYP3A4

Cabozantinib è un substrato del CYP3A4. La somministrazione concomitante di cabozantinib e ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento dell'esposizione plasmatica di cabozantinib. Si richiede cautela durante la somministrazione di cabozantinib con agenti che sono potenti inibitori del CYP3A4. La somministrazione concomitante di cabozantinib con rifampicina, potente induttore del CYP3A4, ha provocato una diminuzione dell'esposizione plasmatica di cabozantinib. Ne consegue che la somministrazione cronica di agenti che sono potenti induttori del CYP3A4 con cabozantinib deve essere evitata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Substrati della glicoproteina P (P-gp)

Cabozantinib è risultato essere un inibitore ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ma non un substrato, della glicoproteina P (P-gp) in un saggio bidirezionale con cellule MDCK-MDR1. Pertanto, cabozantinib potrebbe avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche di substrati di 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, talinolol, tolvaptan) in corso di trattamento con cabozantinib.

### Inibitori della MRP2

La somministrazione di inibitori della MRP2 può portare ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib. Quindi, l'uso concomitante di inibitori della MRP2 (ad esempio ciclosporina, efavirenz, emtricitabina) deve essere prudenzialmente valutato con cautela.

### Eccipienti

#### *Sodio*

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

## 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre fonti di interazione

### Effetto di altri medicinali su cabozantinib

#### *Inibitori ed induttori del CYP3A4*

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

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

#### *Agenti gastrici che modificano il pH*

La somministrazione congiunta dell'inibitore di pompa protonica (PPI) esomeprazolo (40 mg al giorno per 6 giorni) con un dosaggio singolo di 100 mg di cabozantinib a volontari sani non ha portato ad effetti clinicamente significativi sull'esposizione plasmatica di cabozantinib (AUC). Non è indicato alcun aggiustamento della dose quando agenti gastrici che modificano il pH (come PPI, antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> ed antiacidi) sono somministrati congiuntamente con cabozantinib.

#### *Inibitori della MRP2*

I dati *in vitro* dimostrano che cabozantinib è un substrato della MRP2. Pertanto la somministrazione di inibitori della MRP2 può portare ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di cabozantinib.

#### *Agenti sequestranti della bile*

Gli agenti sequestranti della bile come colestiramina e cholestagel possono interagire con cabozantinib e inficiarne l'assorbimento (o il riassorbimento), causando una potenziale diminuzione dell'esposizione (vedere paragrafo 5.2). Il significato clinico di queste interazioni potenziali non è conosciuto.

### Effetti del cabozantinib su altri medicinali

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

A causa dell'elevato legame di cabozantinib alle proteine plasmatiche (paragrafo 5.2) potrebbe verificarsi interazione da spiazzamento proteico plasmatico con warfarin. In caso di tale combinazione, i valori di INR devono essere monitorati.

#### *Substrati della Glicoproteina P*

Cabozantinib è risultato essere un inibitore (IC<sub>50</sub> = 7,0 µM), ma non un substrato della glicoproteina P (P-gp) in un saggio bidirezionale con cellule MDCK-MDR1. Pertanto, cabozantinib potrebbe avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche di substrati dei P-gp somministrati contemporaneamente. I pazienti devono essere informati sui rischi dell'assunzione di substrati della P-gp (es. fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digossina, colchicina, maraviroc, posaconazolo, ranolazina, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) in corso di trattamento con cabozantinib.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne potenzialmente fertili/Contracezione in pazienti maschi e femmine

Alle donne potenzialmente fertili deve essere consigliato di evitare la gravidanza durante l'assunzione di cabozantinib. Anche le partner di pazienti maschi che stanno assumendo cabozantinib devono evitare la gravidanza. Devono essere utilizzati metodi efficaci di contraccezione da pazienti maschi e femmine e dai loro partner nel corso della terapia e per almeno 4 mesi successivamente al completamento della stessa. Poiché i contraccettivi orali potrebbero non essere considerati "metodi di contraccezione efficaci", essi devono essere utilizzati assieme ad un altro metodo, come un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.5).

### Gravidanza

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

### Allattamento

Non si conosce se cabozantinib e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. 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 successivamente al completamento della terapia.

### Fertilità

Non ci 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 consigliati sulle modalità 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 o di usare macchinari. Reazioni avverse quali affaticamento e debolezza sono state associate a cabozantinib. Si raccomanda quindi cautela quando si guidano o mettono in funzione macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi più comuni associate a cabozantinib sono polmonite, infiammazione della mucosa, ipocalcemia, disfagia, disidratazione, embolia polmonare ed ipertensione. Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado (occorse in almeno il 20% dei pazienti) includono diarrea, PPES, diminuzione del peso, diminuzione dell'appetito, nausea, affaticamento, disgeusia, cambiamenti del colore dei capelli, ipertensione, stomatite, costipazione, vomito, infiammazione delle mucose, astenia e disfonia.

Le più comuni anomalie riscontrate nei parametri di laboratorio sono state: aumento di aspartato aminotransferasi (AST), aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aumento di fosfatasi alcalina (ALP), linfopenia, ipocalcemia, neutropenia, trombocitopenia, ipofosfatemia, iperbilirubinemia, ipomagnesemia e ipokaliemia.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 secondo la classificazione MedDRA per sistemi ed organi e categorie di frequenza. Le frequenze sono basate su tutti i gradi e sono definite come: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1,000$   $< 1/100$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.



**Tabella 1: Reazioni avverse riportate con cabozantinib**

|  |  |
|--|--|
| <b>Infezioni e infestazioni</b>                          |  |
| Comuni   | ascesso* (viscerale, cutaneo, dentale), infezione polmonare, follicolite, infezione micotica (cutanea, della bocca, genitale)  |
| Non comuni   | aspergilloma   |
| <b>Patologie endocrine</b>                               |  |
| Comuni   | ipotiroidismo  |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>       |  |
| Molto comune   | appetito ridotto, ipocalcemia <sup>c</sup> , ipokaliemia <sup>c</sup> , ipomagnesemia <sup>c</sup>   |
| Comune   | disidratazione*, ipoalbuminemia <sup>c</sup> , iperbilirubinemia <sup>d</sup> , ipofosfatemia <sup>c</sup>   |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                             |  |
| Comuni   | ansia, depressione, stato confusionale   |
| Non comuni   | sogni anormali, delirium   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     |  |
| Molto comuni   | disgeusia, cefalea, capogiri   |
| Comuni   | accidente cerebrovascolare*, neuropatia periferica, parestesie, ageusia, tremore   |
| Non comuni   | atassia, alterazione dell'attenzione, encefalopatia epatica, perdita di coscienza, disturbo dell'eloquio, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile*  |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                             |  |
| Comuni   | visione offuscata  |
| Non comuni   | cataratta, congiuntivite   |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           |  |
| Comuni   | dolore all'orecchio, tinnito   |
| Non comuni   | ipoacusia  |
| <b>Patologie cardiache</b>                               |  |
| Comuni   | fibrillazione atriale  |
| Non comuni   | angina pectoris, tachicardia sopraventricolare   |
| Non nota   | infarto miocardico   |
| <b>Patologie vascolari</b>                               |  |
| Molto comuni   | ipertensione* <sup>f</sup>   |
| Comuni   | ipotensione <sup>g</sup> , trombosi venosa profonda*, trombosi venosa*, trombosi arteriosa*, pallore, sensazione di freddo alle estremità  |
| Non comuni   | crisi ipertensive <sup>h</sup>   |
| Non nota   | aneurismi e dissezioni arteriose   |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> |  |
| Molto comuni   | disfonia, dolore orofaringeo   |
| Comuni   | fistola non gastrointestinale* (tracheale, del pneumomediastino, tracheo-esofagea), embolia polmonare*, emorragia delle vie respiratorie* (polmonare, bronchiale, tracheale), polmonite da aspirazione |
| Non comuni   | atelettasia, edema alla faringe, polmonite, pneumotorace   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       |  |
| Molto comuni   | diarrea*, nausea*, stomatite, stipsi, vomito*, dolore addominale <sup>e</sup> , dispepsia, disfagia, glossodinia   |
| Comuni   | perforazione gastrointestinale*, fistola gastrointestinale*, emorragia gastrointestinale*, pancreatite, emorroidi, ragade anale, infiammazione anale, cheilite   |
| Non comuni   | esofagite  |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            |  |
| Comuni   | colecistiasi   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   |  |
| Molto comuni   | Eritrodisestesia palmo-plantare*, cambiamento del colore dei capelli, eruzioni cutanee, cute secca, alopecia, eritema  |

|   |   |
|---|---|
| Comuni  | ipercheratosi, acne, vescicole, crescita anormale dei peli o dei capelli, esfoliazione cutanea, ipopigmentazione cutanea                              |
| Non comuni  | ulcera cutanea, telangectasia   |
| Non nota  | Vasculite cutanea   |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>      |   |
| Molto comuni  | artralgia, spasmi muscolari, dolore alle estremità  |
| Comuni  | dolore toracico muscolo-scheletrico, osteonecrosi della mandibola/mascella*   |
| Non comuni  | rabdomiolisi  |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |   |
| Comuni  | proteinuria*, disuria, ematuria   |
| Non comuni  | insufficienza renale acuta  |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                  |   |
| Non comuni  | amenorrea, emorragia vaginale   |
| <b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |   |
| Molto comuni  | stanchezza, infiammazione della mucosa, astenia   |
| Comuni  | guarigione delle ferite compromessa*, brividi, edema facciale   |
| Non comuni  | cisti, dolore facciale, edema localizzato   |
| <b>Esami diagnostici</b>  |   |
| Molto comuni  | diminuzione del peso, aumento di ALT, AST, e ALP nel siero, LDH ematica aumentata, TSH ematico aumentato* <sup>d</sup> , trombocitopenia <sup>a</sup> |
| Comuni  | creatinina ematica aumentata, linfopenia <sup>a</sup> , neutropenia <sup>a</sup> , aumento delle lipasi   |
| Non comuni  | tempo di tromboplastina parziale attivata abbreviato, conta eosinofila aumentata <sup>b</sup> , conta delle piastrine aumentata <sup>b</sup>          |

\*Vedere paragrafo 4.8 Descrizione delle reazioni avverse selezionate per ulteriore caratterizzazione.

I seguenti termini sono stati combinati per ricavare un'appropriata categorizzazione delle frequenze:

<sup>a</sup> Abbassamento dei parametri ematologici: linfopenia e diminuzione della conta linfocitaria; neutropenia e diminuzione della conta dei neutrofili; trombocitopenia e riduzione della conta piastrinica.

<sup>b</sup> Elevati parametri ematologici: aumento della conta degli eosinofili ed eosinofilia; aumento della conta piastrinica e trombocitosi

<sup>c</sup> Abbassamento dei parametri biochimici: ipoalbuminemia e diminuzione di albumina nel sangue; ipocalcemia e diminuzione di calcio nel sangue; ipopotassiemia e diminuzione di potassio nel sangue; ipomagnesiemia e diminuzione di magnesio nel sangue; ipofosfemia e diminuzione di fosforo nel sangue.

<sup>d</sup> Elevati parametri biochimici: iperbilirubinemia e aumento della bilirubina ematica; ipotiroidismo e ormone stimolante la tiroide nel sangue aumentato.

<sup>e</sup> Dolore addominale, fastidio addominale, dolore addominale superiore e dolore addominale inferiore.

<sup>f</sup> Ipertensione e aumento della pressione sanguigna.

<sup>g</sup> Ipotensione e diminuzione della pressione sanguigna.

<sup>h</sup> Non sono state riportate crisi ipertensive negli studi clinici su Cometriq; la frequenza è basata sui dati aggregati di cabozantinib (inclusi i dati sulle compresse di Cabometyx 60 mg).

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Un valore dell'ormone tireostimolante (TSH) superiore alla norma dopo la prima dose è stato osservato nel 57% dei pazienti trattati con cabozantinib vs. il 19% dei pazienti trattati con placebo (a prescindere dai valori basali). Il 92% dei pazienti nel braccio con cabozantinib ha avuto una tiroidectomia precoce, mentre l'89% stava assumendo ormoni tiroidei prima dell'inizio del trattamento.

In uno studio clinico controllato in pazienti affetti da tumore 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 (ad una dose di 140 mg una volta al giorno) (vedere sezione 4.4). Tale effetto non è stato associato ad una modificazione della morfologia dell'onda cardiaca o a comparsa di anomalie del ritmo. Nessun soggetto trattato con cabozantinib ha avuto un QTcF >500 ms.

Si prega di fare riferimento alla sezione 4.4 per raccomandazioni sul monitoraggio e la gestione dei seguenti eventi avversi: perforazioni, fistole e ascessi intra-addominali; eventi tromboembolici; emorragia; aneurismi e dissezioni arteriose; disordini gastrointestinali; complicanze delle ferite; ipertensione; osteonecrosi; sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare; proteinuria; sindrome da encefalopatia posteriore reversibile.

#### 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 clinicamente, 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: agente antineoplastico, inibitore delle protein-chinasi, codice ATC: L01EX07.

#### Meccanismo d'azione

Cabozantinib è una molecola di piccole dimensioni che inibisce diversi recettori tirosin chinasi (RTK, *receptor tyrosine kinases*) coinvolti nella crescita del tumore e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo patologico e nella progressione metastatica del tumore. 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 (proteina recettore per il fattore di crescita epatocitico) e dei recettori di VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare [*vascular endothelial growth factor*]). Inoltre, cabozantinib inibisce altre tirosin chinasi tra cui RET, il recettore di GAS6 (AXL), il recettore del fattore delle cellule staminali (KIT), nonché la Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3).

#### Effetti farmacodinamici

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

L'efficacia di cabozantinib è stata osservata in pazienti con carcinoma midollare della tiroide con RET mutato o non mutato (wild-type).

#### Dati clinici nel tumore midollare della tiroide (MTC)

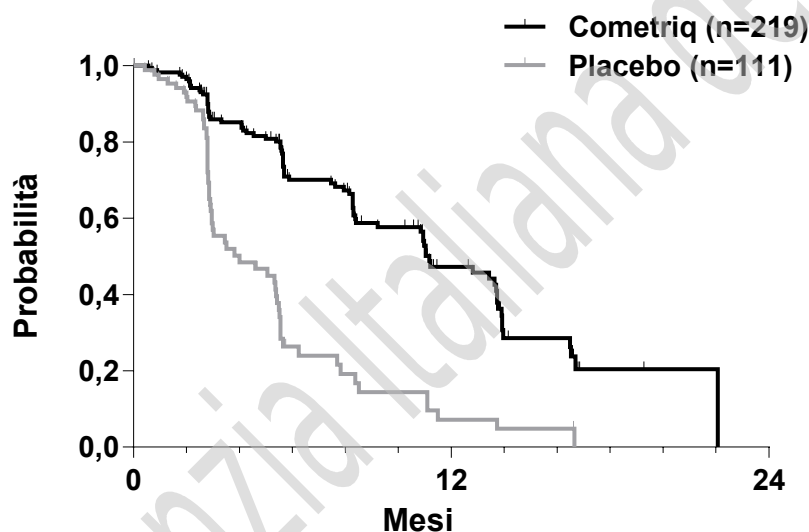
Uno studio multi-centrico, randomizzato e in doppio cieco che ha confrontato cabozantinib (N = 219) con placebo (N = 111) è stato condotto in pazienti con MTC non operabile localmente avanzato o metastatico e in progressione radiografica documentata di malattia entro 14 mesi prima dell'arruolamento nello studio. L'obiettivo primario era confrontare la sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression-free survival*) in pazienti trattati con cabozantinib vs. pazienti che assumevano placebo. Gli obiettivi secondari erano il confronto del tasso di risposta complessiva

(ORR, *overall response rate*) e la sopravvivenza globale (OS, *overall survival*). Nella valutazione di PFS e ORR è stata utilizzata la revisione centralizzata, indipendente in cieco dei dati di imaging. I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile.

Il risultato dell'analisi di PFS, sulla base di una revisione centralizzata secondo i criteri di valutazione RECIST, ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nella durata della PFS con cabozantinib verso placebo: la durata mediana è stata di 11,2 mesi per soggetti nel braccio con cabozantinib verso 4,0 mesi per i soggetti nel braccio con placebo (rapporto di rischio stratificato [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Figura 1). I risultati della PFS sono risultati essere coerenti in tutti i sottogruppi identificati in base alle caratteristiche basali e demografiche, tra cui il precedente trattamento con inibitori di tirosin-chinasi (che potevano comprendere agenti con azione su processi biochimici associati all'anti-angiogenesi), lo stato mutazionale RET (incluso soggetti per cui è stato documentato che non presentavano mutazioni di RET), il precedente trattamento con antitumorali o radioterapia, o la presenza di metastasi ossee.

L'ORR è stato pari rispettivamente al 27,9 % e allo 0 % in soggetti nel braccio con cabozantinib e in quelli nel braccio placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabella 2). La durata mediana delle risposte obiettive è stata pari a 14,6 mesi (95% CI: 11,1; 17,5) per soggetti nel braccio con cabozantinib.

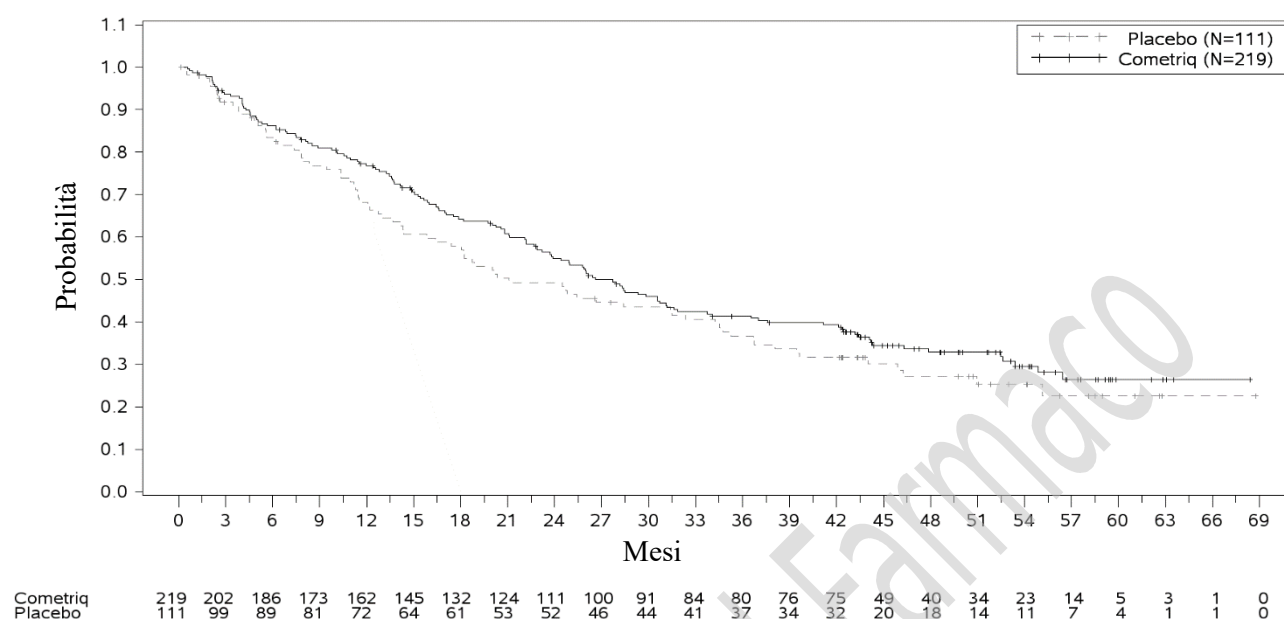
**Figura 1: Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza libera da progressione**



| Numero di soggetti a rischio |     |     |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Mese                         | 0   | 3   | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 |
| Cometriq                     | 219 | 121 | 78 | 55 | 31 | 12 | 2  | 1  |
| Placebo                      | 111 | 35  | 11 | 6  | 3  | 2  | 0  | 0  |

L'analisi finale della sopravvivenza globale (OS) è stata condotta dopo 218 eventi (decessi) avvenuti e mostra una tendenza all'aumento della sopravvivenza mediana pari a 5,5 mesi nel braccio con cabozantinib: mediana (mesi) 26,6 cabozantinib vs. 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% IC: 0,64, 1,12],  $p = 0,2409$ ).

**Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale**



**Tabella 2: Riassunto dei risultati principali di efficacia**

|   | <b>Cabozantinib</b>                 | <b>Placebo</b>            |
|---|-------------------------------------|---------------------------|
| <b>Sopravvivenza libera da progressione mediana</b>           | 11,2 mesi                           | 4,0 mesi                  |
|   | HR: 0,28 (0,19, 0,40)<br>p < 0,0001 |                           |
| <b>Sopravvivenza globale mediana</b>                          | 26,6 mesi                           | 21,1 mesi                 |
|   | HR: 0,85 (0,64, 1,12)<br>p = 0,2409 |                           |
| <b>Tasso di risposta complessiva<sup>a</sup> (95% CI)</b>     | 27,9%<br>(21,9%, 34,5%)             | 0%                        |
|   | p < 0,0001                          |                           |
| <b>Durata della risposta; mediana (95% CI)</b>                | 14,6 mesi<br>(11,1, 17,5)           | N/A                       |
| <b>Tasso di controllo della malattia<sup>b</sup> (95% CI)</b> | 55,3%<br>(48,3%, 62,2%)             | 13,5%<br>(7,6%, 21,6%)    |
| <b>Risposta in base a calcitonina<sup>a</sup></b>             | 47%<br>(49/104) <sup>c</sup>        | 3%<br>(1/40) <sup>c</sup> |
| <b>Risposta in base a CEA<sup>a</sup></b>                     | 33%<br>(47/143) <sup>c</sup>        | 2%<br>(1/55) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Risposta = CR + PR

<sup>b</sup> Tasso di controllo della malattia = SD + ORR

<sup>c</sup> Include pazienti che sono stati valutati per la risposta

### Stato della mutazione RET

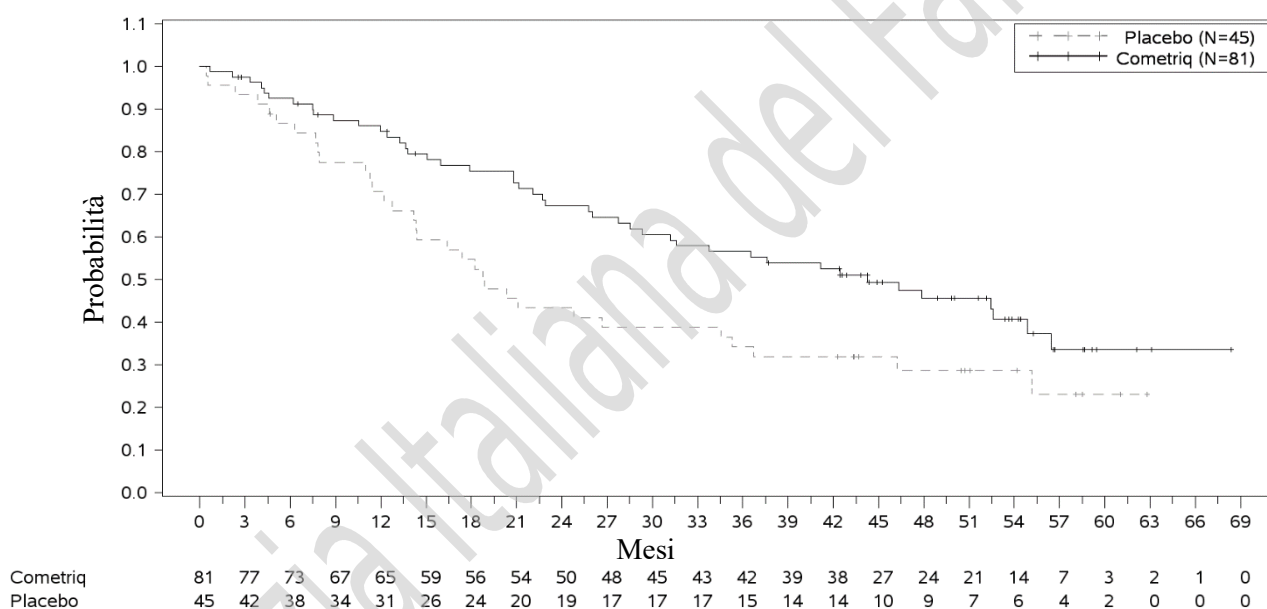
Dei 215 soggetti con dati sufficienti per stabilire lo stato mutazionale, il 78,6% (n=169) è stato classificato come positivo per mutazione di *RET* (126 dei quali erano positivi per la mutazione M918T), ed il 21,4% (n=46) è stato classificato come negativo per mutazione di *RET*. Per altri 115 soggetti, lo stato mutazionale di *RET* non poteva essere determinato o è stato considerato non chiaro. Tutti e tre i sottogruppi hanno mostrato un aumento di PFS nel braccio con cabozantinib rispetto al braccio con placebo (HR di 0,23, 0,53 e 0,30 nei sottogruppi con stato mutazionale di *RET* positivo, negativo e non noto, rispettivamente). I tassi di risposta obiettiva misurati in questi sottogruppi sono stati generalmente coerenti con i risultati sulla PFS, con tassi di risposta del tumore

pari al 32%, 22% e al 25% rispettivamente nei sottogruppi con stato mutazionale di RET positivo, negativo e non noto.

Un'ulteriore analisi genetica ha mostrato che una piccola proporzione di pazienti presenta mutazioni somatiche tumorali in *HRAS*, *KRAS*, o *NRAS*. Questi pazienti (n=16) hanno mostrato un significativo prolungamento della PFS (HR di 0,15) ed un tasso di risposta obiettiva pari al 31%. I pazienti negativi alla mutazione di *RET* e senza evidenza di mutazione di RAS (n=33) hanno mostrato una diminuzione del beneficio nella PFS con cabozantinib (HR di 0,87) nonché un tasso di risposta del 18% inferiore rispetto agli altri sottogruppi definiti secondo lo stato mutazionale.

Un miglioramento significativo in OS è stato riscontrato nel sottogruppo di pazienti positivi alla mutazione M918T di *RET* (n=81/219, braccio con cabozantinib): 44,3 mesi nel braccio con cabozantinib vs. 18,9 mesi nel braccio con placebo (HR = 0,60, p = 0,0255). Non è stato registrato alcun miglioramento in OS per i sottogruppi negativi alla mutazione *RET* M918T e stato mutazionale non noto.

**Figura 3: Analisi di Kaplan-Meier dell'OS tra soggetti con mutazione *RET* M918T**



### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea del Farmaco ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con cabozantinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento delle neoplasie solide maligne (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 sono raggiunti da 2 a 5 ore dopo la dose. I profili temporali di concentrazione plasmatica mostrano un secondo picco di assorbimento circa 24 ore dopo la somministrazione, ciò suggerisce che cabozantinib può essere sottoposto a ricircolo enteroepatico.

La somministrazione ripetuta giornaliera di cabozantinib a 140 mg per 19 giorni ha determinato un accumulo medio di circa 4-5 volte di cabozantinib (sulla base dei valori 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 AUC (rispettivamente del 41% e 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 un'ora dopo la somministrazione di cabozantinib.

Non è stato possibile dimostrare la bioequivalenza tra la formulazione della capsula cabozantinib e la compressa dopo una singola dose di 140 mg in soggetti sani. È stato osservato un aumento del 19% della  $C_{max}$  della formulazione in compresse (CABOMETYX) rispetto alla formulazione in capsule (COMETRIQ). L'AUC era simile tra le formulazioni di compresse di cabozantinib (CABOMETYX) e capsule (COMETRIQ) (differenza <10%).

#### 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/F) è pari circa a 349 L (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Il legame con le proteine non è risultato alterato in soggetti con funzionalità epatica o renale lievemente o moderatamente compromessa.

#### Biotrasformazione

Cabozantinib è metabolizzato *in vivo*. Quattro metaboliti sono presenti nel plasma ad esposizioni (AUC) maggiori del 10% rispetto al metabolita progenitore: XL184-N-ossido, prodotto di scissione dell'ammide XL184, XL184 monoidrossi solfato e il prodotto di scissione solfato del 6-desmetil ammido. I due metaboliti non coniugati (XL184-N-ossido e prodotto della scissione dell'ammide XL184), che rappresentano ognuno <10% dell'esposizione totale correlata al farmaco, possiedono <1% della potenza di inibizione della chinasi rispetto a cabozantinib.

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

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale di cabozantinib in studi a dose singola condotti su volontari sani è pari a circa 120 ore. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance media (CL/F) allo stato stazionario nei pazienti affetti da neoplasia è pari a 4,4 L/h. In un periodo di raccolta di 48 giorni successivi a una dose singola di  $^{14}C$ -cabozantinib nei volontari sani, circa l'81% della radioattività totale somministrata è stata recuperata nelle feci (il 54%) e nelle urine (il 27%).

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali di pazienti

##### Compromissione renale

I risultati di uno studio condotto su pazienti con compromissione renale indicano che i rapporti di media geometrica dei minimi quadrati relativi all'esposizione plasmatica di cabozantinib,  $C_{max}$  e  $AUC_{0-inf}$ , sono stati del 19% e del 30% più alti nei soggetti con compromissione renale lieve (90% CI 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 (90% CI 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 sui 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 o moderata (90% CI per  $AUC_{0-inf}$ : dal 121,44% al 270,34% per compromissione epatica lieve e

dal 107,37% al 246,67% per compromissione epatica moderata). I pazienti con compromissione epatica grave non sono stati studiati.

#### Razza

Non sono disponibili dati per stabilire differenze nella farmacocinetica 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 a dose ripetuta su ratti e cani con durata fino a 6 mesi, gli organi bersaglio della tossicità sono risultati l'apparato gastrointestinale, il midollo osseo, i tessuti linfoidei, il rene, il surrene e l'apparato riproduttivo. Il livello di "nessun effetto avverso osservato" (NOAEL) per questi risultati era inferiore ai livelli di esposizione clinica nell'uomo alla dose terapeutica desiderata.

Cabozantinib non ha mostrato potenziale mutageno o clastogeno in una batteria standard di saggi genotossici. Il potenziale carcinogenico di cabozantinib è stato valutato in due specie: il topo transgenico rasH2 ed il ratto Sprague-Dawley. Nello studio di carcinogenicità a due anni nel ratto, l'effetto neoplastico correlato a cabozantinib è consistito in un aumento dell'incidenza di feocromocitoma benigno, da solo o in combinazione con feocromocitoma maligno/ complesso della midollare del surrene in entrambi i sessi ad esposizioni ben inferiori rispetto a quelle previste nell'uomo. La rilevanza clinica delle lesioni neoplastiche osservate nei ratti è incerta, ma verosimilmente bassa. Cabozantinib non è risultato cancerogeno in modelli di topo di tipo rasH2 ad un'esposizione leggermente superiore all'esposizione terapeutica umana prevista.

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

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 l'aumento dell'incidenza di malformazioni fetali totali. Il NOAEL per la tossicità embrio-fetale ed i valori per la teratogenicità sono risultati sotto i livelli di esposizione clinica nell'uomo alla dose terapeutica desiderata.

I ratti giovani (paragonabili ad una popolazione pediatrica >2 anni di età) a cui è stato somministrato cabozantinib hanno mostrato un aumento nei parametri di globuli bianchi, una diminuzione dell'ematopoiesi, un apparato riproduttivo femminile pubescente immaturo (senza ritardo nell'apertura vaginale), anomalie nei denti, riduzione della densità e del contenuto minerale osseo, pigmentazione epatica ed iperplasia del dotto biliare. 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. Non sono state effettuate valutazioni su ratti giovani (paragonabili ad una popolazione pediatrica <2 anni di età).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica



Sodio amido glicolato  
Silice colloidale anidra  
Acido stearico

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Ferro ossido nero (E172) (solo per le capsule di 20 mg)  
Ferro ossido rosso (E172) (solo per le capsule di 80 mg)  
Titanio diossido (E171)

#### Inchiostro di stampa

Gommalacca  
Ferro ossido nero (E172)  
Glicole propilenico

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni speciali per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni blister PVC/PE/PCTFE-Al con supporto in alluminio, sigillate in una confezione secondaria termosaldata.

Confezioni blister contenenti:

21 x 20 mg capsule (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 7 giorni) 7 x 20 mg e 7 x 80 mg capsule (dose giornaliera di 100 mg; fornitura per 7 giorni)  
21 x 20 mg e 7 x 80 mg capsule (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 7 giorni)

Confezione per 28 giorni contenente:

84 capsule (4 confezioni blister di: 21 x 20 mg) (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 28 giorni) 56 capsule (4 confezioni blister di: 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 100 mg; fornitura per 28 giorni)  
112 capsule (4 confezioni blister di: 21 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 28 giorni)

### **6.6 Precauzioni particolari 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

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/13/890/001 | 21 x 20 mg capsule (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 7 giorni)  |
| EU/1/13/890/002 | 7 x 20 mg e 7 x 80 mg capsule (dose giornaliera di 100 mg; fornitura per 7 giorni)                                    |
| EU/1/13/890/003 | 21 x 20 mg e 7 x 80 mg capsule (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 7 giorni)                                   |
| EU/1/13/890/004 | 84 capsule (4 confezioni blister di: 21 x 20 mg) (dose giornaliera di 60 mg; fornitura per 28 giorni)                 |
| EU/1/13/890/005 | 56 capsule (4 confezioni blister di: 7 x 20 mg e 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 100 mg; fornitura per 28 giorni)     |
| EU/1/13/890/006 | 112 capsule (4 confezioni blister di: 21 x 20 mg and 7 x 80 mg) (dose giornaliera di 140 mg; fornitura per 28 giorni) |

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2014  
Data dell'ultimo rinnovo: 11 febbraio 2021

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE 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 produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

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 E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti 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, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **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 (MAH) deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).