

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

CABOFRA 20 mg comprimés pelliculés

CABOFRA 40 mg comprimés pelliculés

CABOFRA 80 mg pelliculé comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

CABOFRA 20 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient cabozantinib (S)-malate équivalent à 20 mg cabozantinib.

Excipients avec connu effet

Chaque pelliculé tablette contient 15.54 mg lactose.

CABOFRA 40 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient cabozantinib (S)-malate équivalent à 40 mg cabozantinib.

Excipients avec connu effet

Chaque pelliculé tablette contient 31.07 mg lactose.

CABOFRA 80 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient cabozantinib (S)-malate équivalent à 80 mg cabozantinib.

Excipients avec connu effet

Chaque comprimé pelliculé contient 46,61 mg de lactose Pour la liste complète de

excipients, voir article 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

Rénal carcinome cellulaire (RCC)

CABOFRA est indiqué comme monothérapie pour avancé cellule rénale carcinome

- comme Première ligne traitement de adulte patients avec intermédiaire ou pauvre risque (voir section 5.1),
- chez les adultes ayant suivi un traitement antérieur ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) (voir section 5.1).

CABOFRA, en association au nivolumab, est indiqué dans le traitement de première intention des pathologies avancées.cellule rénale carcinome chez les adultes (voir paragraphe 5.1).

Hépatocellulaire carcinome (CHC)

CABOFRA est indiqué en monothérapie pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chezadultes qui ont déjà a été traité par sorafénib.

Différencié thyroïde carcinome (DTC)

CABOFRA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints deou carcinome différencié de la thyroïde (CDT) métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (RAI) qui a progressé pendant ou après un traitement systémique préalable.

3.2 Posologie et méthode de administration

Le traitement par CABOFRA doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'administration deanticancéreux médicinal des produits.

Posologie

Les comprimés CABOFRA et les gélules de cabozantinib ne sont pas bioéquivalents et ne doivent pas être utilisés.de manière interchangeable (voir section 5.2).

CABOFRA comme monothérapie

Pour RCC, CHC et DTC, le recommandé dose de CABOFRA vaut 80 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le patient ne bénéficie plus cliniquement du traitement ou jusqu'à ce que inacceptable une toxicité se produit.

CABOFRA dans combinaison avec nivolumab dans Première ligne avancé RCC

La dose recommandée de CABOFRA est de 40 mg une fois par jour en association avec nivolumab. administré par voie intraveineuse à raison de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le nivolumab doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans maladie progression (voir Le résumé de Produit Caractéristiques (RCP) pour posologie de nivolumab).

Traitement modification

La prise en charge des effets indésirables suspectés du médicament peut nécessiter une interruption temporaire du traitement et/ou réduction de la dose (voir tableau 1). Lorsqu'une réduction de dose est nécessaire en monothérapie, il est recommandé de réduire à 40 mg par jour, et alors à 20 mg tous les jours.

Lorsque CABOFRA est administré en association avec nivolumab, il est recommandé de réduire la dose à 20 mg de CABOFRA une fois par jour, puis à 20 mg tous les deux jours (se référer à la nivolumab RCP pour recommandé traitement modification pour nivolumab).

Des interruptions de dose sont recommandées pour la prise en charge des toxicités de grade CTCAE 3 ou supérieur ou toxicités intolérables de grade 2. Des réductions de dose sont recommandées pour les événements qui, s'ils persistent, pourraient devenir sérieux ou intolérable.

Si un patient oublie une dose, la dose oubliée ne doit pas être prise si moins de 12 heures avant suivant dose.

Tableau 1: Recommandé CABOFRA dose modifications pour négatif réactions

Négatif réaction et gravité	Traitement modification
Effets indésirables de grade 1 (qui sont tolérables et facilement gérés)	Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire. Ajouter favorable se soucier comme indiqué.
Les effets indésirables de grade 2 (qui sont intolérables et impossibles à gérer avec une réduction de dose, un traitement de soutien se soucier)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse. grade ≤ 1 . Ajoutez des soins de soutien comme indiqué. Considérer relancer à un réduit dose.
Effets indésirables de grade 3 (laboratoire cliniquement non pertinent anomalies)	Interrompre traitement jusqu'à le négatif réaction résout à grade ≤ 1 . Ajoutez des soins de soutien comme indiqué. Redémarrer à un réduit dose.
Effets indésirables de grade 4 (laboratoire cliniquement non pertinent anomalies)	Interrompre traitement. Institut approprié médical se soucier. Si l'effet indésirable disparaît à un grade ≤ 1 , recommencer à un moment donné. dose réduite Si l'effet indésirable ne disparaît pas, définitivement cesser le traitement.
Élévations des enzymes hépatiques pour le CCR patients traités par CABOFRA dans combinaison avec nivolumab	

ALT ou AST > 3 fois la LSN mais ≤ 10 fois la LSN sans total simultané bilirubine ≥ 2 fois LSN	Interrompre CABOFRA et nivolumab jusqu'à ce que les négatives réactions résout à la note ≤ 1 Une corticothérapie peut être envisagée si le système immunitaire est médiatisé réaction est soupçonné (référer à nivolumab RCP). Ré-initier avec un seul médicament ou relancer séquentiellement. il peut être utile de commencer prendre les deux médicaments après la guérison considéré. En cas de reprise du nivolumab, consulter nivolumab RCP.
ALT ou AST > 10 fois la LSN ou > 3 fois la LSN avec un total simultané bilirubine ≥ 2 fois LSN	En permanence cesser CABOFRA et nivolumab Une corticothérapie peut être envisagée si le système immunitaire est médiatisé réaction est soupçonné (référer à nivolumab RCP).

Remarque : Les niveaux de toxicité sont conformes à la terminologie commune du National Cancer Institute. Critères pour les événements indésirables version 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Concomitant médicamenteux des produits

Les médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doivent être utilisés avec prudence, et l'utilisation chronique de médicaments concomitants qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4 doit être évitée (voir sections 4.4 et 4.5).

Sélection d'un autre médicament concomitant ayant un potentiel nul ou minime d'inhiber le CYP3A4 doit être considéré.

Spécial populations

Âgé

Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire pour l'utilisation du cabozantinib chez les patients âgés (≥ 65 ans). recommandé.

Course

Non dose l'ajustement est nécessaire basé sur appartenance ethnique (voir section 5.2)

Rénal déficience

Le cabozantinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'utilisation du cabozantinib n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère pour des raisons de sécurité et de sécurité. efficacité ne pas avoir été établi dans cette population.

Hépatique déficience

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Puisque seules des données limitées sont disponible pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), aucune recommandation posologique peuvent être fournis. Une surveillance étroite de la sécurité globale est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4).et 5.2). Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), donc cabozantinib n'est pas recommandé pour utiliser dans ces patients (voir paragraphe 5.2).

Cardiaque déficience

Il existe des données limitées chez les patients présentant une déficience cardiaque. Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être fait.

Pédiatrique population

La sécurité et l'efficacité du cabozantinib chez les enfants et les adolescents âgés de <18 ans n'ont pas encore été évaluées. établi. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les sections 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandations sur une posologie peut être fait.

Méthode de administration

CABOFRA est destiné à un usage oral. Les comprimés doivent être avalés entiers et non écrasés. Les patients il faut lui demander de ne rien manger pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise CABOMÉTYX.

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à le actif substance ou à n'importe lequel de le excipients répertorié dans section 6.1.

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utilisation

Étant donné que la plupart des effets indésirables surviennent au début du traitement, le médecin doit évaluer patient de près pendant les huit premières semaines de traitement pour déterminer si des modifications de dose sont nécessaires. garanti. Les effets indésirables qui apparaissent généralement précocement comprennent l'hypocalcémie, l'hypokaliémie, thrombocytopénie, hypertension, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SPEP), protéinurie, et des événements gastro-intestinaux (GI) (douleurs abdominales, inflammation des muqueuses, constipation, diarrhée, vomissement).

La prise en charge des effets indésirables suspectés peut nécessiter une interruption temporaire ou une réduction de la dose. cabozantinib thérapie (voir rubrique 4.2) :

Dans le carcinome rénal après un traitement antérieur ciblé sur le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), des réductions de dose et des interruptions de dose dues à un événement indésirable (EI) sont survenues dans 59,8 % et 70 %, respectivement, des patients traités par cabozantinib dans l'essai clinique pivot (METEOR). Deux doses des réductions ont été nécessaires chez 19,3 % des patients. Le délai médian avant la première réduction de dose était de 55 jours, et à d'abord l'interruption du traitement était de 38 jours.

Dans le carcinome rénal naïf de traitement, des réductions de dose et des interruptions de dose sont survenues dans 46 % des cas et 73%, respectivement, de traité au cabozantinib les patients dans l'essai clinique (CABOSUN).

Lorsque le cabozantinib est administré en association avec le nivolumab dans le traitement des cellules rénales avancées en première intention carcinome, une réduction de dose et une interruption de dose du cabozantinib en raison d'un EI sont survenues chez 54,1 % et 73,4% des patients de l'essai clinique (CA2099ER). Deux réductions de dose ont été nécessaires dans 9,4 % des cas. les patients. Le délai médian avant la première réduction de dose était de 106 jours et celui jusqu'à la première interruption de dose était de 68 jours. jours.

Dans le carcinome hépatocellulaire suite à un traitement systémique antérieur, réductions et interruptions de dosesurvenu chez 62 % et 84 %, respectivement, des patients traités par cabozantinib au cours de l'essai clinique (CÉLESTE). Deux réductions de dose ont été nécessaires chez 33 % des patients. Le délai médian avant la première dose la réduction était de 38 jours et l'interruption de la première dose était de 28 jours. Une surveillance plus étroite est conseillée dans les patients avec hépatique légère ou modérée déficience.

Dans le carcinome différencié de la thyroïde, des réductions de dose et des interruptions de dose ont eu lieu dans 67 % et 71 % respectivement des patients traités par le cabozantinib dans l'essai clinique (COSMIC-311). Deux réductions de dose ont été nécessaires chez 33 % des patients. Le délai médian avant la première réduction de dose était de 57 jours et jusqu'à la première dose l'interruption était de 38,5 jours.

Hépatotoxicité

Anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALT], de l'aspartate aminotransférase [AST] et bilirubine) ont été fréquemment observées chez les patients traités par cabozantinib. Il est recommandé d'effectuer des tests de la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant début du traitement par cabozantinib et à surveiller étroitement pendant le traitement. Pour les patients avec

aggravation des tests de la fonction hépatique considérée comme liée au traitement par cabozantinib (c'est-à-dire lorsqu'aucune autre cause est évidente), les conseils de modification de dose du Tableau 1 doivent être suivis (voir rubrique 4.2).

Lorsque le cabozantinib est administré en association avec le nivolumab, des fréquences plus élevées de grades 3 et 4 Des élévations des taux d'ALT et d'AST ont été rapportées par rapport au cabozantinib en monothérapie chez des patients présentant RCC avancé (voir section 4.8). Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant le début et périodiquement tout au long du traitement. Les directives de prise en charge médicale pour les deux médicaments doivent être suivies (voir section 4.2 et se référer à la RCP pour le nivolumab).

De rares cas de syndrome de disparition des voies biliaires ont été rapportés. Tous les cas se sont produits dans les patients qui ont reçu des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, avant ou en même temps que cabozantinib traitement.

Le cabozantinib est éliminé principalement par voie hépatique. Une surveillance plus étroite de la sécurité globale est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir également rubriques 4.2 et 5.2). Une proportion relative plus élevée de patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ont développé encéphalopathie hépatique avec traitement par cabozantinib. L'utilisation du cabozantinib n'est pas recommandée dans les patients avec une atteinte hépatique sévère déficience (Child-Pugh C, voir section 4.2).

Hépatique encéphalopathie

Dans l'étude CHC (CELESTIAL), une encéphalopathie hépatique a été rapportée plus fréquemment chez les patients cabozantinib que le bras placebo. Le cabozantinib a été associé à des diarrhées, des vomissements, diminué appétit et électrolyte anomalies. Dans CHC les patients avec compromis les foies, ces

les effets non hépatiques peuvent être des facteurs précipitants du développement d'une encéphalopathie hépatique. Les patients devraient être surveillés pour symptômes et les symptômes du foie encéphalopathie.

Perforations et fistules

De graves perforations et fistules gastro-intestinales, parfois mortelles, ont été observées avec le cabozantinib. Les patients qui souffrent d'une maladie inflammatoire de l'intestin (p. ex., maladie de Crohn, colite ulcéreuse, péritonite, diverticulite ou appendicite), présentent une infiltration tumorale dans le tractus gastro-intestinal ou présentent des complications dues à une intervention chirurgicale gastro-intestinale antérieure (en particulier lorsqu'elle est associée à une guérison retardée ou incomplète) doit être soigneusement évalués avant de commencer le traitement par cabozantinib et doivent ensuite être surveillés de près pour détecter les symptômes de perforations et de fistules, y compris les abcès et la septicémie. Persistant ou récurrent diarrhée alors que en traitement peut être un risque facteur pour le développement de anal fistule.

Le cabozantinib doit être arrêté chez les patients présentant une perforation gastro-intestinale ou une fistule qui n'est pas possible adéquatement géré.

Gastro-intestinal (GI) troubles

La diarrhée, les nausées/vomissements, la diminution de l'appétit et la stomatite/douleur buccale figuraient parmi les symptômes les plus fréquents. événements gastro-intestinaux fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). Prise en charge médicale rapide, y compris de soutien des soins avec des antiémétiques, des antidiarrhéiques ou des antiacides doivent être instaurés pour prévenir la déshydratation, déséquilibres électrolytiques et perte de poids. Interruption ou réduction de la dose, ou arrêt définitif Le cabozantinib doit être envisagé en cas d'effets indésirables gastro-intestinaux importants, persistants ou récurrents. (voir Tableau 1).

Thromboembolique événements

Événements de thromboembolie veineuse, y compris l'embolie pulmonaire, et la thromboembolie artérielle, parfois mortels, ont été observés avec le cabozantinib. Le cabozantinib doit être utilisé avec prudence dans les patients qui sont à risque pour, ou qui ont une histoire de ces événements.

Dans l'étude CHC (CELESTIAL), une thrombose de la veine porte a été observée avec le cabozantinib, notamment un événement mortel. Les patients ayant des antécédents

d'invasion de la veine porte semblaient courir un risque plus élevé de développer une thrombose de la veine porte. Le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un infarctus myocardique aigu ou n'importe quel autre cliniquement importante complication thromboembolique.

Hémorragie

Des hémorragies sévères, parfois mortelles, ont été observées avec le cabozantinib. Les patients qui ont un des antécédents d'hémorragie sévère avant le début du traitement doivent être soigneusement évalués avant de commencer le traitement par cabozantinib. Le cabozantinib ne doit pas être administré aux patients présentant ou présentant un risque de grave hémorragie.

Dans l'étude CHC (CELESTIAL), des événements hémorragiques mortels ont été rapportés avec une incidence plus élevée avec le cabozantinib que le placebo. Les facteurs de risque prédisposant aux hémorragies sévères dans le CHC avancé la population peut inclure une invasion tumorale des principaux vaisseaux sanguins et la présence d'une tumeur hépatique sous-jacente cirrhotique entraînant des varices œsophagiennes, une hypertension portale et une thrombocytopénie. L'étude CELESTIAL a exclu les patients recevant un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire concomitant. Les sujets présentant des varices non traitées ou incomplètement traitées avec saignement ou risque élevé de saignement étaient également exclus de cette étude.

L'étude du cabozantinib en association avec le nivolumab dans le CCR avancé de première intention (CA2099ER) exclu les patients avec des anticoagulants à doses thérapeutiques.

Anévrismes et artère dissection

L'utilisation d'inhibiteurs de la voie du VEGF chez les patients avec ou sans hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant d'instaurer le cabozantinib, ce risque doit être soigneusement considéré dans les patients avec des facteurs de risque tels que l'hypertension ou l'histoire d'anévrisme.

Thrombocytopénie

Dans l'étude HCC (CELESTIAL) et dans l'étude DTC (COSMIC-311), la thrombocytopénie et une diminution du nombre de plaquettes ont été rapportées. Les taux de plaquettes

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

doivent être surveillés pendant le traitement par cabozantinib et la dose modifiée selon la gravité de la thrombocytopénie (voir tableau 1).

Blesser complications

Des complications de plaies ont été observées avec le cabozantinib. Le traitement par le cabozantinib doit être arrêté au moins 28 jours avant une intervention chirurgicale programmée, y compris une chirurgie dentaire ou une intervention dentaire invasive procédures, si possible. La décision de reprendre le traitement par cabozantinib après une intervention chirurgicale doit être fondée sur jugement clinique d'une cicatrisation adéquate des plaies. Le cabozantinib doit être arrêté chez les patients présentant blesser complications de guérison nécessitant médical intervention.

Hypertension

De l'hypertension, y compris des crises hypertensives, ont été observées avec le cabozantinib. Pression artérielle doit être bien contrôlé avant d'instaurer le cabozantinib. Après l'initiation du cabozantinib, la tension artérielle doivent être surveillés tôt et régulièrement et traités si nécessaire avec un antihypertenseur approprié. thérapie. En cas d'hypertension persistante malgré l'utilisation d'antihypertenseurs, le cabozantinib le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que la tension artérielle soit contrôlée, après quoi le cabozantinib peut être administré. reprise à dose réduite. Le cabozantinib doit être arrêté si l'hypertension est sévère et persistant malgré un traitement antihypertenseur et une réduction de la dose du cabozantinib. En cas de hypertendu crise, le cabozantinib doit être arrêté.

Ostéonécrose

Des événements d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été observés avec le cabozantinib. Un examen oral doit être effectuée avant le début du traitement par cabozantinib et périodiquement pendant le traitement par cabozantinib. Les patients doivent être informés des pratiques d'hygiène bucco-dentaire. Le traitement par cabozantinib doit être effectué à au moins 28 jours avant une chirurgie dentaire programmée ou une procédure dentaire invasive, si possible. Prudence devrait être utilisé dans patients recevant agents associé avec ONJ, tel comme bisphosphonates. Cabozantinib devrait être abandonné dans des patients qui expérience ONJ.

Palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome

Un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SPEP) a été observé avec le cabozantinib. Quand la SPP est sévère, l'interruption du traitement par cabozantinib doit être envisagée. Cabozantinib devrait être redémarré avec une inférieure dose quand l'EPI a été résolu noter 1.

Protéinurie

Une protéinurie a été observée avec le cabozantinib. Les protéines urinaires doivent être surveillées régulièrement pendant traitement au cabozantinib. Le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent une maladie néphrotique. syndrome.

Postérieur réversible encéphalopathie syndrome

Un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) a été observé avec le cabozantinib. Ce Le syndrome doit être envisagé chez tout patient présentant de multiples symptômes, notamment des convulsions, maux de tête, troubles visuels, confusion ou altération de la fonction mentale. Le traitement par le cabozantinib doit être abandonné dans patients avec PRÉS.

Prolongement de QT intervalle

Le cabozantinib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, les patients qui prennent des antiarythmiques ou les patients présentant une maladie cardiaque préexistante pertinente, bradycardie, **ou** électrolyte perturbations. Quand en utilisant le cabozantinib, périodique surveillance avec Les ECG et les électrolytes (calcémie, potassium et magnésium sériques) doivent être mesurés pendant le traitement. considéré.

Thyroïde dysfonctionnement

Une mesure de base en laboratoire de la fonction thyroïdienne est recommandée chez tous les patients. Patients avec une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie préexistante doit être traitée conformément à la pratique médicale standard avant le début du traitement par cabozantinib. Tous les patients doivent être surveillés de près pour déceler tout signe et symptômes de thyroïde dysfonctionnement pendant cabozantinib traitement. Thyroïde

fonction devrait être

surveillé périodiquement tout au long du traitement par cabozantinib. Patients qui développent une thyroïdodysfonctionnement devrait être traité selon standard médical pratique.

Biochimique laboratoire test anomalies

Le cabozantinib a été associé à une incidence accrue d'anomalies électrolytiques (y compris hypo- et hyperkaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hyponatrémie).

L'hypocalcémie a été observés avec le cabozantinib à une fréquence plus élevée et/ou à une sévérité accrue (y compris des effets de grade 3). et 4) chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde par rapport aux patients atteints d'autres cancers. Il est recommandé de surveiller les paramètres biochimiques pendant le traitement par cabozantinib et mettre en place des thérapie de remplacement selon la pratique clinique standard si nécessaire. Cas de foie encéphalopathie dans CHC les patients peut être attribué à le développement de électrolyte perturbations.

L'interruption ou la réduction de la dose, ou l'arrêt définitif du cabozantinib, doivent être envisagés cas de persistant ou récurrent significatif anomalies (voir Tableau 1).

CYP3A4 inducteurs et inhibiteurs

Le cabozantinib est un substrat du CYP3A4. Administration concomitante de cabozantinib avec le puissant Le kétoconazole, inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'exposition plasmatique au cabozantinib. La prudence est nécessaire lors de l'administration du cabozantinib avec des agents qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4. ConcurrentL'administration de cabozantinib avec la rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a entraîné une diminution de exposition plasmatique au cabozantinib. Par conséquent, l'administration chronique d'agents fortement CYP3A4 inducteurs avec cabozantinib devrait être évité (voir sections 4.2 et 4.5).

P-glycoprotéine substrats

Le cabozantinib était un inhibiteur ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mais pas un substrat, du transport de la glycoprotéine P (P-gp). activités dans un système de test bidirectionnel utilisant des

cellules MDCK-MDR1. Par conséquent, le cabozantinib peut ont le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats co-administrés de la P-gp. Sujets il convient d'être prudent concernant la prise d'un substrat de la P-gp (par exemple, fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) tandis que recevoir du cabozantinib (voir section 4.5).

MRP2 inhibiteurs

L'administration d'inhibiteurs de MRP2 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du cabozantinib. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MRP2 (par exemple, cyclosporine, éfavirenz, emtricitabine) doit être recommandée. approché avec prudence (voir rubrique 4.5).

Excipient

Lactose

Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou glucose-galactose la malabsorption devrait pas prendre ce médicament produit.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement « sans sodium ».

3.5 Interaction avec autre médicaments et autre formes de interaction

Effet de autre médicinal des produits sur cabozantinib

CYP3A4 des inhibiteurs et inducteurs

Administration du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4 (400 mg par jour pendant 27 jours) à des patients sains. les volontaires ont diminué la clairance du cabozantinib (de 29 %) et augmenté le cabozantinib plasmatique à dose unique exposition (ASC) de 38 %. Par conséquent, la co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de

pamplemousse) avec le cabozantinib doivent être abordés avec prudence.

Administration de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 (600 mg par jour pendant 31 jours) à des patients sains. les volontaires ont augmenté la clairance du cabozantinib (4,3 fois) et diminué le cabozantinib plasmatique à dose unique exposition (ASC) de 77 %. Co-administration chronique d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis [*Hypericum perforant*]) avec le cabozantinib devrait donc à éviter.

Gastrique pH modification agents

Co-administration d'ésoméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (40 mg par jour pendant 6 jours) avec un seul Une dose de 100 mg de cabozantinib à des volontaires sains n'a entraîné aucun effet cliniquement significatif sur exposition plasmatique au cabozantinib (ASC). Aucun ajustement posologique n'est indiqué en cas de modification du pH gastrique agents (c'est à dire, les IPP, H2 récepteur antagonistes, et antiacides) sont co-administré avec cabozantinib.

MRP2 inhibiteurs

in vitro démontrent que le cabozantinib est un substrat de MRP2. Par conséquent, l'administration de MRP2 inhibiteurs peut résultat dans augmente dans plasma de cabozantinib concentration.

Bile séquestrant le sel agents

Les agents séquestrant les sels biliaires tels que la cholestyramine et le cholestagel peuvent interagir avec le cabozantinib. et peut avoir un impact sur l'absorption (ou la réabsorption), entraînant potentiellement une diminution de l'exposition (voir section 5.2). La signification clinique de ces potentiels interaction est inconnu.

Effet de cabozantinib sur autre médicinal des produits

L'effet du cabozantinib sur la pharmacocinétique des stéroïdes contraceptifs n'a pas été enquêté. Comme un effet contraceptif inchangé ne peut pas être garanti, un contraceptif supplémentaire méthode, tel comme un barrière méthode, est recommandé.

L'effet du cabozantinib sur la pharmacocinétique de la warfarine n'a pas été étudié. Une interaction avec la warfarine peut être possible. Dans le cas d'une telle combinaison, les valeurs INR doivent être surveillées.

P-glycoprotéine substrats

Le cabozantinib était un inhibiteur ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mais pas un substrat, des activités de transport de la P-gp dans un bidirectionnel système d'analyse en utilisant Cellules MDCK-MDR1. Par conséquent, le cabozantinib peut avoir le potentiel d'augmentation des concentrations plasmatiques des substrats co-administrés de la P-gp. Les sujets doivent être mis en garde concernant la prise d'un substrat de la P-gp (par exemple, fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran) éteuxilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) tout en recevant cabozantinib.

3.6 La fertilité, grossesse et lactation

Femmes de maternité Potentiel/Contraception dans mâles et les femelles

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant qu'elles prennent du cabozantinib. Femelle Les partenaires des patients masculins prenant du cabozantinib doivent également éviter une grossesse. Des méthodes efficaces de la contraception doit être utilisée par les patients, hommes et femmes, et leurs partenaires pendant le traitement et pendant au moins au moins 4 mois après la fin du traitement. Parce que les contraceptifs oraux pourraient ne pas être envisagés en tant que « méthodes efficaces de contraception », elles doivent être utilisées conjointement avec une autre méthode, telle qu'une barrière méthode (voir section 4.5).

Grossesse

Il n'existe aucune étude chez les femmes enceintes utilisant le cabozantinib. Des études chez les animaux ont montré Embryo-fœtal et tératogène effets (voir section 5.3). Le risque potentiel pour humains est inconnu.

Le cabozantinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la

femme l'exige. traitement par cabozantinib.

Allaitement maternel

On ne sait pas si le cabozantinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. À cause d'un risque potentiel pour le nourrisson, les mères doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement par le cabozantinib, et pour au moins 4 mois après terminer la thérapie.

La fertilité

Il n'existe aucune donnée sur la fertilité humaine. Basé sur des résultats non cliniques en matière de sécurité, de fertilité masculine et féminine peut être compromis par un traitement par cabozantinib (voir rubrique 5.3). Les hommes et les femmes devraient être conseillé de chercher conseil et considérer préservation de la fertilité avant traitement.

3.7 Effets sur capacité conduire et utiliser Machines

Le cabozantinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets indésirables tels que la fatigue et la faiblesse ont été associés au cabozantinib. Il convient donc d'être prudent recommandé quand conduire ou conduire Machines.

3.8 Indésirable effets

Cabozantinib comme monothérapie

Résumé de sécurité profil

Les effets indésirables graves des médicaments les plus courants dans la population atteinte de CCR (incidence ≥ 1 %) sont pneumonie, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, hypertension, embolie, hyponatrémie, pneumopathie embolique, vomissements, déshydratation, fatigue, asthénie, diminution de l'appétit, thrombose veineuse profonde, vertiges, hypomagnésémie et palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome (PPE).

Les effets indésirables les plus fréquents, quel que soit leur grade (survenus chez au moins 25 % des patients) dans la population de RCC comprenait des diarrhées, de la fatigue,

des nausées, une diminution de l'appétit, des EPP, de l'hypertension et du poids.

diminution, vomissements, dysgueusie, constipation et augmentation de l'AST.

L'hypertension a été observée davantage fréquemment dans la population de CCR naïfs de traitement (67 %) par rapport aux patients atteints de CCR ayant suivi un traitement antérieur. Ciblé VEGF thérapie (37%).

Les effets indésirables graves les plus fréquents dans la population atteinte de CHC (incidence ≥ 1 %) sont d'ordre hépatique. encéphalopathie, asthénie, fatigue, PPES, diarrhée, hyponatrémie, vomissements, douleurs abdominales et thrombocytopénie.

Les effets indésirables les plus fréquents, quel que soit leur grade (survenus chez au moins 25 % des patients) dans la population de CHC comprenait des diarrhées, une diminution de l'appétit, des PPES, de la fatigue, des nausées, de l'hypertension et vomissement.

Les effets indésirables graves les plus courants dans la population DTC (incidence ≥ 1 %) sont diarrhée, épanchement pleural, pneumonie, embolie pulmonaire, hypertension, anémie, veine profonde thrombose, hypocalcémie, ostéonécrose de la mâchoire, douleur, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, vomissement et insuffisance rénale.

Les effets indésirables les plus fréquents, quel que soit leur grade (survenus chez au moins 25 % des patients) dans la population DTC comprenait la diarrhée, le PPES, l'hypertension, la fatigue, la diminution de l'appétit, les nausées, l'alanine aminotransférase augmentée, l'aspartate aminotransférase augmentée et hypocalcémie.

Tableau liste de négatif réactions

Effets indésirables rapportés dans l'ensemble de données regroupées chez les patients traités par cabozantinib en monothérapie RCC, CHC et DTC (n = 1 128) ou signalé après post-commercialisation utiliser de cabozantinib sont répertorié dans Tableau

2. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégories de fréquence. Fréquences sont basé sur tous les niveaux et défini comme : très commun ($\geq 1/10$), commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ;

fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque fréquence regroupement, négatif réactions sont présenté dans commande de décroissant gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables du médicament (EI) rapportés lors des essais cliniques ou après utilisation après commercialisation dans patients traités avec du cabozantinib dans monothérapie

Infections et infestations	
Commun	abcès, pneumonie
Sang et lymphatique troubles	
Très commun	anémie, thrombocytopénie
Commun	neutropénie, lymphopénie
Endocrine troubles	
Très commun	hypothyroïdie *
Métabolisme et nutrition troubles	
Très commun	diminué appétit, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie
Commun	déshydratation, hypophosphatémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperbilirubinémie, hyperglycémie, hypoglycémie
Nerveux troubles du système	
Très commun	dysgueusie, mal de tête, vertiges
Commun	périphérique neuropathie ^{un}
Rare	convulsion, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie postérieure réversible syndrome
Oreille et labyrinthe troubles	
Commun	acouphène
Cardiaque troubles	
Rare	aigu myocardique infarctus
Vasculaire troubles	
Très commun	hypertension, hémorragie ^{b*}
Commun	veineux thrombose ^c
Rare	hypertendu crise, artériel thrombose, embolie artériel
Pas connu	anévrismes et artère dissection
Respiratoire, thoracique, et médiastinal troubles	
Très commun	dysphonie, dyspnée, toux
Commun	pulmonaire embolie
Rare	pneumothorax
Gastro-intestinal troubles	
Très commun	diarrhée *, nausées, vomissements, stomatite, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie
Commun	gastro-intestinal perforations *, pancréatite, fistule *, gastro-œsophagien reflux maladie, hémorroïdes, oral douleur, sec bouche, dysphagie
Rare	glossodynie
Hépatobiliaire troubles	
Commun	hépatique encéphalopathie *
Rare	hépatite cholestatique
Peau et sous-cutané tissu troubles	

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

Très commun	palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome, éruption cutanée
Commun	prurit, alopecie, peau sèche, dermatite acnéiforme, changement de couleur des cheveux, hyperkératose, érythème
Pas connu	cutané vascularite
Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles	
Très commun	douleur dans extrémité
Commun	muscle spasmes, arthralgie
Rare	ostéonécrose de la mâchoire
Rénal et urinaire troubles	
Commun	Protéinurie
Général troubles et administration site conditions	
Très commun	fatigue, muqueuse inflammation, asthénie, périphérique œdème
Enquêtes ^d	
Très Commun	poids diminué, ALT sérique augmenté, AST augmenté
Commun	Augmentation de la PAL sanguine, augmentation de la GGT, augmentation de la créatinine sanguine, amylase augmenté, lipase augmenté, sang cholestérol augmenté, sang triglycérides augmenté
Blessure, empoisonnement et de procédure complications	
Rare	blessure complications ^e

* Voir section 4.8 Description de choisis négatifs réactions pour plus loin caractérisation.

^{un} comprenant polyneuropathie; périphérique neuropathie est principalement sensoriel ^b Y compris l'épistaxis comme effet indésirable le plus fréquemment signalé ^{appel} _ veineux thrombose y compris profond thrombose veineuse

^d Basé sur signalés effets indésirables

^e Avec facultés affaiblies guérison, incision site complication et blessure déhiscence

Cabozantinib dans combinaison avec nivolumab dans Première ligne avancé RCC

Résumé de sécurité profil

Lorsque le cabozantinib est administré en association avec le nivolumab, se référer au RCP du nivolumab avant le début du traitement. Pour plus d'informations sur le profil d'innocuité du nivolumab en monothérapie, s'il te plaît se référer au RCP de nivolumab.

Dans un ensemble de données portant sur le cabozantinib 40 mg une fois par jour en association avec le nivolumab 240 mg tous les deux semaines en RCC (n = 320), avec un suivi minimum de 16 mois, l'effet indésirable grave le plus courant les réactions médicamenteuses (incidence $\geq 1\%$) sont la diarrhée, la pneumonite, l'embolie pulmonaire, la pneumonie, hyponatrémie, la fièvre, surrénal insuffisance, vomissements, déshydratation.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 25\%$) étaient la diarrhée, la fatigue, les troubles palmo-plantaires, syndrome d'érythrodysesthésie, stomatite, douleurs musculo-squelettiques, hypertension, éruption cutanée, hypothyroïdie, diminution de l'appétit, nausées, douleurs abdominales. La majorité des effets indésirables étaient légers à modérés (Niveau 1 ou 2).

Tabulé liste de négatif réactions

Les effets indésirables identifiés dans l'étude clinique du cabozantinib en association avec le nivolumab sont répertoriés dans le tableau 3, selon la classe de systèmes d'organes MedDRA et les catégories de fréquence. Fréquences sont basés sur tous les grades et définis comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$); pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données). Dans chaque fréquence regroupement, défavorable les réactions sont présentées dans commande de décroissant gravité.

Tableau 3 : Négatif réactions avec cabozantinib en association avec nivolumab

Infections et infestations	
Très Commun	supérieur respiratoire tract infection
Commun	pneumonie
Sang et lymphatique système troubles	
Commun	éosinophilie
Immunitaire système troubles	
Commun	hypersensibilité (y compris anaphylactique réaction)
Rare	infusion en rapport hypersensibilité réaction
Endocrine troubles	
Très commun	l'hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Commun	surrénal insuffisance
Rare	hypophysite, thyroïdite
Métabolisme et nutrition troubles	
Très commun	diminué appétit
Commun	déshydratation
Nerveux troubles du système	
Très commun	dysgueusie, vertiges, mal de tête
Commun	périphérique neuropathie
Rare	encéphalite auto-immune, Guillain barre syndrome myasthéniquesyndrome
Oreille et labyrinthe troubles	
Commun	acouphène
Œil troubles	
Commun	sec œil, flou vision

Rare	uvéïte
Cardiaque troubles	
Commun	un procès fibrillation, tachycardie
Rare	myocardite
Vasculaire troubles	
Très commun	hypertension
Commun	thrombose ^{un}
Rare	embolie artériel
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles	
Très commun	dysphonie, dyspnée, toux
Commun	pneumopathie, pulmonaire embolie, épistaxis, pleural effu
Rare	pneumothorax
Gastro-intestinal troubles	
Très commun	diarrhée, vomissement, nausée, constipation, stomatite, abdominal douleur, dyspepsie
Commun	colite, gastrite, oral douleur, sec bouche, hémorroïdes
Rare	pancréatite, petit intestin perforation ^b , glossodynie
Hépatobiliaire troubles	
Commun	hépatite
Pas connu	disparition bile canal syndrome ^c
Peau et sous-cutané tissu troubles	
Très commun	palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome, éruption cu d, prurit
Commun	alopécie, sec peau, érythème, cheveux couleur changemen
Rare	psoriasis, urticaire
Pas connu	cutané vascularite
Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles	
Très commun	musculo-squelettique douleur ^e , arthralgie, muscle spasme
Commun	arthrite
Rare	myopathie, ostéonécrose de le mâchoire, fistule
Rénal et urinaire troubles	
Très commun	protéinurie
Commun	rénal échec, aigu rein blessure
Rare	néphrite
Général troubles et administration site conditions	
Très commun	fatigue, la fièvre, œdème
Commun	douleur, poitrine douleur
Enquêtes ^f	
Très commun	augmenté ALT, augmenté AST, hypophosphatémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hyperglycémie, lymphopénie, augmenté alcalin la phosphatase, augmenté lipase, augmenté l'amylase, thrombocytopénie, augmentat la créatinine, anémie, leucopénie, hyperkaliémie, neutropén hypercalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation totale la bilirubine, hypermagnésémie, hypernatrémie, poids diminué

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

Commun	sang cholestérol augmenté, hypertriglycémie
--------	---

Les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau 3 peuvent ne pas être entièrement imputables au cabozantinib seul, mais peuvent contenir des contributions du sous-jacent maladie ou du nivolumab utilisé dans un combinaison.

- une thrombose est un composite terme lequel comprend portail veine thrombose, pulmonaire veine thrombose, thrombose pulmonaire, thrombose aortique, thrombose artérielle, thrombose veineuse profonde, veine pelvienne thrombose, veine champagne thrombose veineuse thrombose, veineux thrombose membre
- b Mortel cas avoir a été signalé
- c Avec avant ou concomitant immunitaire point de contrôle inhibiteur exposition
- d L'éruption cutanée est un terme composite qui inclut la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite bulleuse, la dermatite exfoliative. éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse et la drogue éruption
- e Appareil locomoteur La douleur est un composite terme qui comprend mal au dos, os douleur, musculo-squelettique poitrine douleur, musculo-squelettique inconfort, myalgie, cou douleur, douleur dans les extrémités, la colonne vertébrale douleur
- f Les fréquences des termes de laboratoire reflètent la proportion de patients qui ont connu une aggravation de valeurs de base dans les mesures de laboratoire, à l'exception d'une diminution du poids et d'une augmentation du taux de cholestérol sanguin et hypertriglycémie

Description de choisi négatif réactions

Les données relatives aux réactions suivantes sont basées sur les patients ayant reçu CABOFRA 80 mg par voie orale. une fois par jour en monothérapie dans les études pivots sur le CCR après un traitement antérieur ciblé sur le VEGF et dans le CCR naïf de traitement, dans le CHC après un traitement systémique antérieur et dans le DTC chez les patients réfractaires ou non éligibles à l'iode radioactif (RAI) qui ont progressé pendant ou après un traitement systémique antérieur ou chez les patients ayant reçu CABOFRA 40 mg par voie orale une fois par jour en association avec nivolumab Première ligne RCC avancé (paragraphe 5.1).

Gastro-intestinal (GI) perforation (voir section 4.4)

Dans l'étude sur le CCR après un traitement antérieur ciblé par le VEGF (METEOR), des perforations gastro-intestinales ont été rapporté chez 0,9 % (3/331) des patients

atteints d'un CCR traités par le cabozantinib. Les événements étaient de niveau 2 ou 3. Médian temps commencer était de 10,0 semaines.

Dans l'étude RCC naïve de traitement (CABOSUN), des perforations gastro-intestinales ont été signalées chez 2,6 % (2/78) des patients traités au cabozantinib. Les événements étaient de 4^e année et 5.

Dans l'étude CHC (CELESTIAL), des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez 0,9 % des patients traités par cabozantinib. Les patients (4/467). Tous les événements étaient 3^e année ou 4. Temps médian le délai d'apparition était de 5,9 semaines.

Dans l'étude DTC (COSMIC-311), une perforation gastro-intestinale de grade 4 a été rapportée chez un patient (0,6 %) traité au cabozantinib. Les patients et s'est produit après 14 semaines de traitement.

En association avec le nivolumab dans le CCR avancé en traitement de première intention (CA2099ER), l'incidence de Les perforations gastro-intestinales représentaient 1,3 % (4/320) des patients traités. Un événement était de 3^e année, deux événements étaient de 4^e année et un événement était niveau 5 (fatal).

Fatal perforations avoir s'est produit dans le cabozantinib clinique programme.

Hépatique encéphalopathie (voir section 4.4)

Dans l'étude HCC (CELESTIAL), l'encéphalopathie hépatique (encéphalopathie hépatique, encéphalopathie, encéphalopathie hyperammonémique) a été rapportée chez 5,6 % des patients traités par cabozantinib (26/467) ; Grade 3-4 événements dans 2,8 %, et un (0,2%) Note 5 événement. Temps médian à début était 5,9 semaines.

Aucun cas d'encéphalopathie hépatique n'a été rapporté dans les études RCC (METEOR, CABOSUN et CA2099ER) et dans l'étude DTC (COSMIQUE-311).

Diarrhée (voir section 4.4)

Dans l'étude sur le CCR après un traitement antérieur ciblé par le VEGF (METEOR), une diarrhée a été rapportée chez 74 % des patients atteints d'un CCR traités par le cabozantinib (245/331) ; Événements de 3^e et 4^e années dans 11 %. Délai médian d'apparition était 4,9 semaines.

Dans l'étude RCC naïve de traitement (CABOSUN), une diarrhée a été rapportée chez

73 % des patients traités par cabozantinib. traité patients (57/78); Événements de 3e et 4e années en dix%.

Dans l'étude CHC (CELESTIAL), une diarrhée a été rapportée chez 54 % des patients traités par cabozantinib. (251/467); Événements de 3e à 4e années dans 9,9 %. Le délai médian d'apparition de tous les événements était de 4,1 semaines. Diarrhée ont entraîné des modifications de dose, des interruptions et des arrêts chez 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) et 5/467 (1%) des sujets, respectivement.

Dans l'étude DTC (COSMIC-311), une diarrhée a été rapportée chez 62 % des patients traités par cabozantinib. (105/170); Événements de 3e et 4e années dans 7,6 %. La diarrhée a entraîné une réduction et une interruption de la dose dans 24 cas sur 170 (14%) et 36/170 (21%) de sujets respectivement.

En association avec le nivolumab dans le CCR avancé en première intention (CA2099ER), l'incidence de diarrhée a été rapportée chez 64,7 % (207/320) des patients traités ; Événements de 3e et 4e années dans 8,4 % (27/320). Le délai médian d'apparition de tous les événements était de 12,9 semaines. Un retard ou une réduction de la dose s'est produite dans 26,3 % (84/320) et l'arrêt dans 2,2% (7/320) de patients avec diarrhée, respectivement.

Fistules (voir section 4.4)

Dans l'étude sur le CCR après un traitement antérieur ciblé par le VEGF (METEOR), des fistules ont été rapportées chez 1,2 % (4/331) des patients traités par cabozantinib et incluaient des fistules anales chez 0,6 % (2/331) des patients traités par cabozantinib. patients traités. Un événement était de 3e année ; les autres étaient de grade 2. Le délai médian d'apparition était de 30,3 semaines.

Dans le naïf de traitement RCC étude (CABOSUN), Non cas de fistules étaient signalé.

Dans l'étude CHC (CELESTIAL), des fistules ont été rapportées chez 1,5 % (7/467) des patients atteints de CHC. Médiantemps commencer était de 14 semaines.

Dans le DTC étude (COSMIQUE-311), fistules (deux anal et une fistule pharyngée) étaient signalé dans 1.8 % (3/170) de le cabozantinib traité les patients.

En association avec le nivolumab dans le CCR avancé en traitement de première intention (CA2099ER), l'incidence de fistule était signalé chez 0,9% (3/320) des patients traités les

patients et la gravité était 1^{re} année.

Fatal fistules avoir s'est produit dans le cabozantinib clinique programme

Hémorragie (voir section 4.4)

Dans l'étude sur le CCR après un traitement antérieur ciblé par le VEGF (METEOR), l'incidence des Les événements hémorragiques (grade ≥ 3) étaient de 2,1 % (7/331) chez les patients atteints d'un CCR traités par le cabozantinib. Médiantemps commencer était de 20,9 semaines.

Dans le naïf de traitement RCC étude (CABOSUN), le incidence de grave hémorragique événements (Grade ≥ 3) était 5,1% (4/78) dans traité au cabozantinib RCC les patients.

Dans l'étude CHC (CELESTIAL), l'incidence des événements hémorragiques sévères (Grade ≥ 3) était de 7,3 % dans patients traités par cabozantinib (34/467). Temps médian commencer était 9,1 semaines.

Dans combinaison avec nivolumab dans avancé RCC dans Première ligne traitement (CA2099ER) le incidence de

$\geq$ Catégorie 3 il y avait une hémorragie 1,9% (6/320) de traité les patients.

Dans l'étude DTC (COSMIC-311), l'incidence des événements hémorragiques sévères (grade ≥ 3) était de 2,4 % dans patients traités par cabozantinib (4/170). Temps médian pour début était 80,5 jours.

Fatal hémorragies avoir s'est produit dans le cabozantinib clinique programme.

Postérieur réversible encéphalopathie syndrome (PRÉS) (voir section 4.4)

Aucun cas de SEPR n'a été rapporté dans les études METEOR, CABOSUN, CA2099ER ou CELESTIAL, mais un SEPR a été rapporté chez un patient dans l'étude DTC (COSMIC-311) et rarement chez d'autres. clinique essais (chez 2/4872 sujets ; 0,04 %).

Élevé foie enzymes lorsque le cabozantinib est combiné avec nivolumab en RCC

Dans une étude clinique menée auprès de patients atteints d'un CCR non préalablement traités et recevant du cabozantinib en association avec le nivolumab, une incidence plus élevée d'augmentation de l'ALT de grades 3 et 4 (10,1 %) et de l'AST a augmenté (8,2%) étaient observé relatif à cabozantinib en monothérapie les patients avec avancé RCC (ALT augmenté de 3,6% et AST augmenté de 3,3% en MÉTÉORE étude). Le médian temps à début de grade

≥ 2 de l'ALT ou de l'AST était de 10,1 semaines (plage : 2 à 106,6 semaines ; n = 85). Chez les patients avec un grade ≥ 2 augmentation de l'ALT ou de l'AST, les élévations se sont résolues aux grades 0-1 dans 91 % avec un délai médian de résolution de 2,29 semaines (gamme: 0,4 à 108,1 semaines).

Parmi les 45 patients présentant une augmentation des taux d'ALAT ou d'AST de grade ≥ 2 et qui ont été repris avec l'un ou l'autre des cabozantinib (n=10) ou nivolumab (n=10) administrés en monothérapie ou avec les deux (n=25), une récurrence d'augmentation des taux d'ALAT ou d'AST de grade ≥ 2 a été observée chez 4 patients recevant du cabozantinib, dans 3 les patients recevoir nivolumab et 8 les patients recevoir les deux cabozantinib et nivolumab.

Hypothyroïdie

Dans l'étude sur le CCR après un traitement antérieur ciblé par le VEGF (METEOR), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 21 % (68/331).

Dans l'étude RCC naïve de traitement (CABOSUN), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 23 % (18/78) chez traité au cabozantinib RCC les patients.

Dans l'étude CHC (CELESTIAL), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 8,1 % (38/467) chez traité au cabozantinib les patients et 3e année événements dans 0,4% (2/467).

Dans l'étude DTC (COSMIC-311), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 2,4 % (4/170), toutes de grade 1-2, aucun exigeant modification du traitement.

En association avec le nivolumab dans le CCR avancé en traitement de première intention (CA2099ER), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 35,6 % (114/320) de traité les patients.

Pédiatrique population (voir section 5.1)

Dans l'étude ADVL1211, une étude limitée à dose croissante de cabozantinib chez les enfants et les adolescents chez les patients atteints de tumeurs solides récurrentes ou réfractaires, y compris les tumeurs du SNC, les événements suivants : augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST) (très fréquent, 76,9 %), de l'alanine aminotransférase (ALT) augmentation (très fréquent, 71,8 %), diminution du nombre de lymphocytes (très

fréquent, 48,7 %), neutrophiles une diminution (très fréquent, 35,9 %) et une augmentation du taux de lipase (très fréquent, 33,3 %) ont été observées. à une fréquence plus élevée chez tous les sujets dans tous les groupes de dose inclus dans la population de sécurité (N = 39), par rapport aux adultes. Les tarifs majorés pour ces Conditions Préférées (PT) concernent tous les grades ainsi que grade 3/4 de ces ADR. Les événements indésirables rapportés sont conformes qualitativement aux normes reconnues. profil d'innocuité du cabozantinib dans les populations adultes. Cependant, le petit nombre de sujets ne permet pas une évaluation concluante des tendances et des fréquences et une comparaison plus approfondie avec les normes de sécurité reconnues profil de cabozantinib.

Dans l'étude ADVL1622 sur le cabozantinib chez les enfants et les jeunes adultes atteints de la tumeur solide suivante strates : sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, sarcomes des tissus mous non rhabdomyosarcomes (NRSTS), ostéosarcome, tumeur de Wilms et autres tumeurs solides rares (cohorte non statistique), le profil de sécurité de les enfants et les jeunes adultes traités par le cabozantinib dans toutes les strates étaient comparables à ceux observés chez les enfants et les jeunes adultes traités par le cabozantinib. adultes traité par cabozantinib.

Un élargissement des physes a été observé chez les enfants présentant des cartilages de croissance ouverts lorsqu'ils étaient traités avec cabozantinib.

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié à l'Annexe V.

3.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en cabozantinib et les

symptômes possibles de surdosage n'ont pas été observés. a été établi.

En cas de suspicion de surdosage, le cabozantinib doit être suspendu et des soins de soutien instaurés. Les paramètres métaboliques du laboratoire clinique doivent être surveillés au moins une fois par semaine ou selon les estimations cliniques appropriées pour évaluer toute évolution possible des tendances. Les effets indésirables associés à un surdosage sont les suivants être traités symptomatiquement.

5. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

5.1 Pharmacodynamique propriétés

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase, code ATC : L01EX07. Mécanisme d'action

Le cabozantinib est une petite molécule qui inhibe plusieurs récepteurs tyrosine kinases (RTK) impliqués dans la croissance tumorale et l'angiogenèse, remodelage osseux pathologique, résistance aux médicaments et métastases progression du cancer. Le cabozantinib a été évalué pour son activité inhibitrice contre divers kinases et a été identifié comme un inhibiteur de la MET (protéine du récepteur du facteur de croissance hépatocytaire) et Récepteurs VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire). De plus, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosines kinases y compris le GAZ6 récepteur (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, le tige cellule facteur récepteur (KIT), TRKB, de type Fms la tyrosine kinase-3 (FLT3), et ÉGALATION-2.

Pharmacodynamique effets

Le cabozantinib a présenté une inhibition de la croissance tumorale, une régression tumorale et/ou une inhibition liée à la dose. métastase dans un large gamme de préclinique tumeur des modèles.

Cardiaque électrophysiologie

Un augmenter depuis ligne de base dans corrigée QT intervalle par Fridericia (QTcF) de dix – 15 Mms sur Jour 29 (mais pas le jour 1) après le début du traitement par

cabozantinib (à la dose de 140 mg une fois par jour) était observé dans un essai clinique contrôlé chez des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde. Cet effet n'a pas été associée à un changement dans la morphologie de la forme des ondes cardiaques ou à de nouveaux rythmes. Aucun traitement au cabozantinib les sujets de cette étude avaient un QTcF confirmé > 500 ms, et aucun sujet traité par le cabozantinib dans la RCC ou CHC études (à un dose de 80 mg).

Clinique efficacité et sécurité

Rénal cellule carcinome

Étude randomisée chez des patients atteints d'un CCR ayant déjà reçu un facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)-ciblé thérapie (MÉTÉORE)

L'innocuité et l'efficacité de CABOFRA pour le traitement du carcinome rénal après une Une thérapie ciblée sur le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) a été évaluée dans le cadre d'une étude randomisée et ouverte. label, étude multicentrique de phase 3 (METEOR). Patients (N = 658) atteints d'un CCR avancé avec cellules claires composant ayant déjà reçu au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du VEGF (VEGFR ITK) étaient randomisé (1:1) à recevoir du cabozantinib (N = 330) ou évérolimus (N = 328).

Les patients pourraient avoir reçu d'autres traitements antérieurs, notamment des cytokines et des anticorps ciblant VEGF, le récepteur de la mort programmée 1 (PD-1), ou ses ligands. Patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient autorisés. La survie sans progression (SSP) a été évaluée par une radiologie indépendante en aveugle comité d'examen, et l'analyse principale a été menée parmi les 375 premiers sujets randomisés. Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR) et la survie globale (OS). Tumeur évaluations étaient menée chaque 8 semaines pour le d'abord 12 mois, alors chaque 12 semaines après.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de base étaient similaires entre le cabozantinib et le bras d'évérolimus. La majorité des patients étaient des hommes (75 %), avec un âge médian de 62 ans. Soixante et onze pour cent (71 %) n'ont reçu qu'un seul

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

ITK VEGFR ; 41 % des patients ont reçu du sunitinib comme leur seul traitement avant VEGFR
ITK. Selon les critères du Memorial Sloan Kettering Cancer Centre

pour la catégorie de risque pronostique, 46 % étaient favorables (0 facteur de risque), 42 % étaient intermédiaires (1 facteur de risque) et 13 % étaient pauvres (2 ou 3 facteurs de risque). Cinquante-quatre pour cent (54 %) des patients avaient 3 ou plus d'organes atteints d'une maladie métastatique, y compris les poumons (63 %), les ganglions lymphatiques (62 %), le foie (29 %) et les os (22%). La durée médiane du traitement était de 7,6 mois (plage de 0,3 à 20,5) pour les patients recevant cabozantinib et 4,4 mois (plage 0,21 – 18,9) pour les patients recevant de l'évérolimus.

Une amélioration statistiquement significative de la SSP a été démontrée pour le cabozantinib par rapport à évérolimus (Figure 1 et Tableau 4). Une analyse intermédiaire planifiée de la SG a été réalisée au moment de l'analyse PFS et n'a pas atteint la limite intermédiaire de signification statistique (202 événements, HR = 0,68 [0,51, 0,90], $p=0,006$). Lors d'une analyse intermédiaire non planifiée ultérieure de la SG, un résultat statistiquement significatif d'amélioration a été démontré chez les patients randomisés pour recevoir le cabozantinib par rapport à l'évérolimus (320 événements, médian de 21,4 mois contre 16,5 mois; HR=0,66 [0,53, 0,83], $p = 0,0003$; Chiffre 2). Des résultats comparables pour le système d'exploitation étaient observés avec une analyse descriptive à 430 événements.

Les analyses exploratoires de la SSP et de la SG dans la population ITT ont également montré des résultats cohérents dans le service de cabozantinib par rapport à évérolimus à travers différents sous-groupes selon l'âge (<65 contre ≥ 65 , sexe, groupe à risque MSKCC (favorable, intermédiaire, faible), statut ECOG (0 vs. 1), délai depuis diagnostic jusqu'à la randomisation (<1 an vs ≥ 1 an), statut MET de la tumeur (élevé vs faible vs inconnu), métastases osseuses (absence vs présence), métastases viscérales (absence vs présence), métastases viscérales et osseuses (absence vs présence), nombre d'ITK-VEGFR antérieurs (1 vs ≥ 2), durée du premier ITK-VEGFR (ITK) (≤ 6 mois vs. >6 mois).

Objectif réponse : les résultats sont résumés dans le Tableau 5.

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie sans progression selon une revue radiologique indépendante comité, chez des sujets atteints de CCR après un traitement antérieur par le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) - ciblé thérapie (première 375 sujets randomisé) (METEOR)

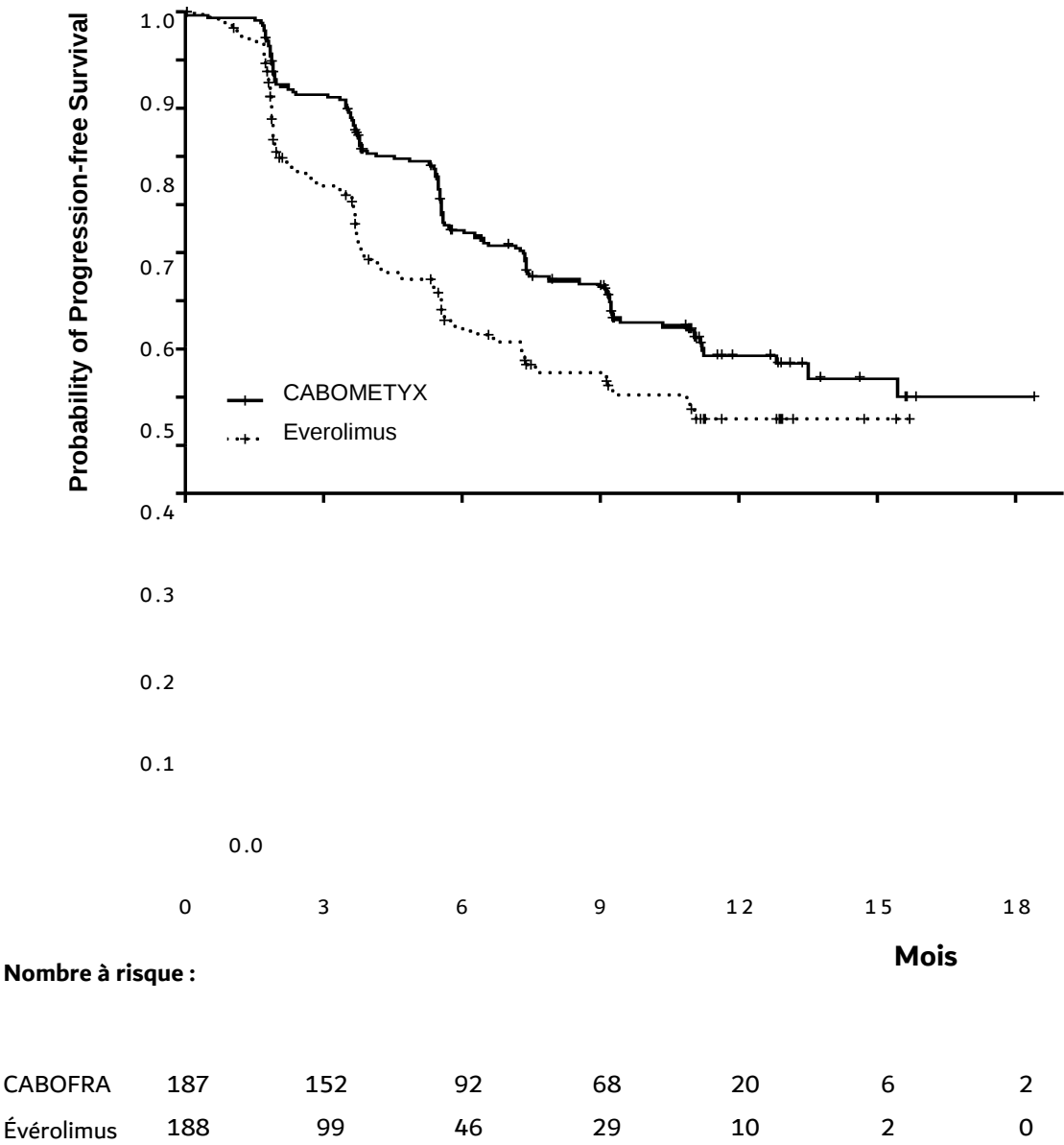
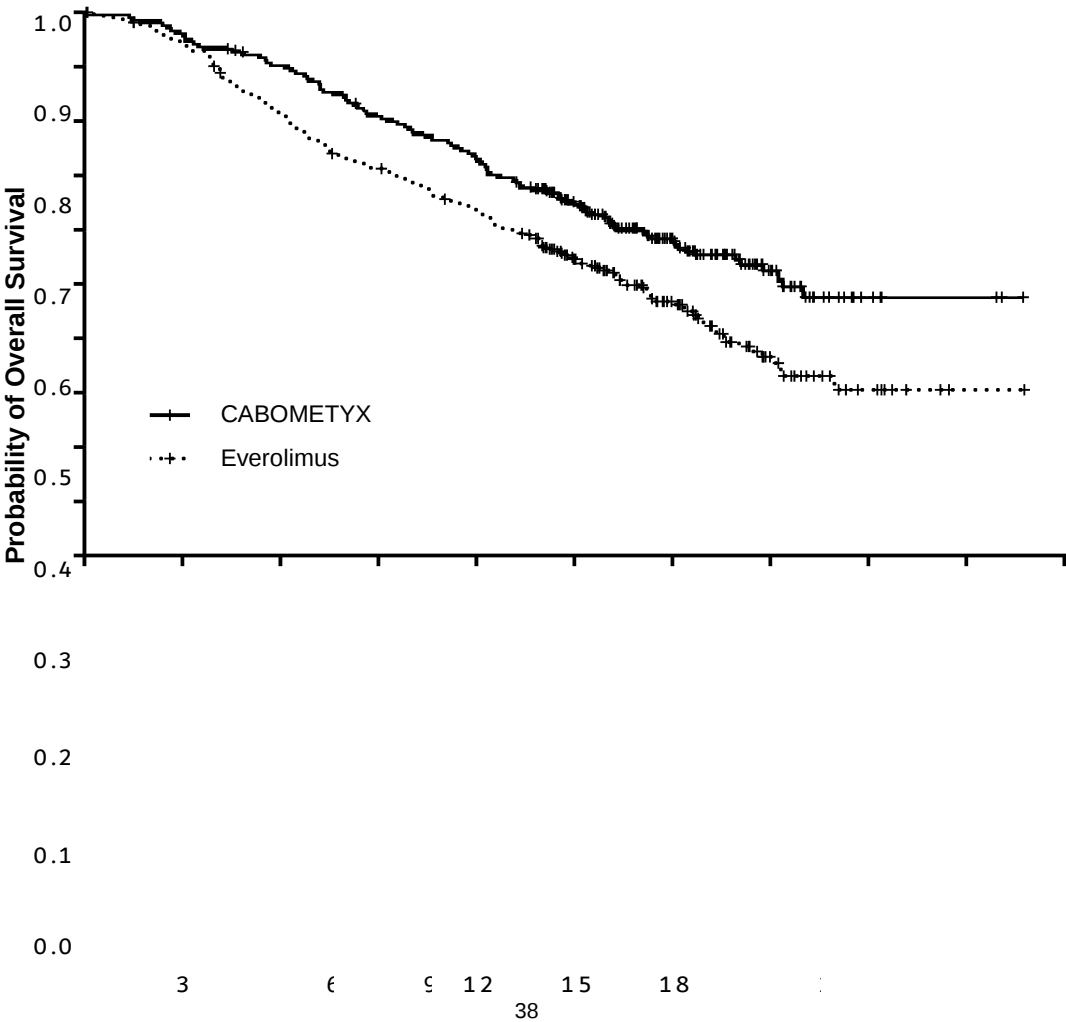


Tableau 4 : Résumé des résultats de la SSP par le comité indépendant d'examen de la radiologie chez les sujets atteints d'un RCCsuivant avant croissance endothéliale vasculaire facteur (VEGF)-ciblé thérapie (**METEOR**)

	Primaire PSF analyse popul		Intention de traiter population	
Point de termin	CABOFRA	Évérolim	CABOFRA	Évérolim
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
SSP médiane (95 CI), mois	7.4 (5.6, 9.	3.8 (3.7, 5	7.4 (6.6, 9.	3.9 (3.7, 5
HEURE (IC à 95 valeur p ¹	0,58 (0,45, 0,74), p<0,000		0,51 (0,41, 0,62), p<0,000	

¹ test de log-rank stratifié

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale chez des sujets atteints de RCC après une intervention vasculaire antérieure.croissance endothéliale facteur (VEGF)-ciblé thérapie (MÉTÉORE)



Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

Nombre à risque :				Mois				
CABOFRA330	318	2	2	239	178	105		(
Évérolimus 328	307	2	2	202	141	82		;

Tableau 5 : Résumé des résultats de l'ORR selon l'examen du comité de radiologie indépendant (IRC) et examen par l'investigateur, chez des sujets atteints d'un CCR ayant reçu un facteur de croissance endothélial vasculaire antérieur (VEGF)-ciblé thérapie

	Analyse primaire ORR intention de-traiter la population		ORR par examen par l'investigateur intention de-traiter la population	
Point de terminaison	CABOFRA	Évérolim	CABOFRA	Évérolim
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (partiel réponse uniquement) (95% CI)	17% (13%, 21%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
valeur p ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Partiel réponse	17%	3%	24%	4%
Médian temps au premier réponse, mois (95% CI)	1,91 (1,6, 1,9)	2,14 (1,9, 2,1)	1,91 (1,3, 9)	3,50 (1,8, 3,5)
Maladie stable ou meilleur réponse	65%	62%	63%	63%
Une maladie progressive ou meilleur réponse	12%	27%	9%	27%

¹ chi carré test

Randomisé étude dans naïf de traitement rénal carcinome cellulaire les patients (CABOSUN)

L'innocuité et l'efficacité de CABOFRA pour le traitement du carcinome rénal naïf de traitement ont été évalués dans une étude multicentrique randomisée, ouverte (CABOSUN). Patients (N = 157) avec précédemment non traité, localement avancé ou métastatique RCC avec un clair cellule composant étaient randomisé (1:1) à recevoir cabozantinib (N=79) ou sunitinib (N = 78). Les patients avait à avoir intermédiaire ou pauvre risque maladie telle que définie par le groupe à risque de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) catégories. Les patients ont été stratifiés par groupe de risque IMDC et présence de métastases osseuses (oui/non). Environ 75% de les patients avait un néphrectomie préalable à début de traitement.

Pour les maladies à risque intermédiaire, un ou deux des facteurs de risque suivants étaient

réunis, tandis que pour les maladies à risque faible, trois facteurs ou plus ont été remplis : délai entre le diagnostic de CCR et le traitement systémique < 1 an, Hgb < LLN, calcium corrigé > ULN, KPS < 80%, neutrophile compter > LSN et plaquette compter > LSN.

Le critère d'évaluation principal était la SSP. Les critères secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR) et dans l'ensemble survie (OS). Tumeur évaluations ont été menées toutes les 12 semaines.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de base étaient similaires entre le cabozantinib et le bras sunitinib. La majorité des patients étaient des hommes (78 %) avec un âge médian de 62 ans. Patient La répartition par groupes de risque IMDC était de 81 % intermédiaire (1 à 2 facteurs de risque) et de 19 % faible (risque ≥ 3). facteurs). La plupart des patients (87 %) avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 ; 13% avaient un ECOG performance statut de 2. Trente-six pour cent (36%) des patients avait un os métastases.

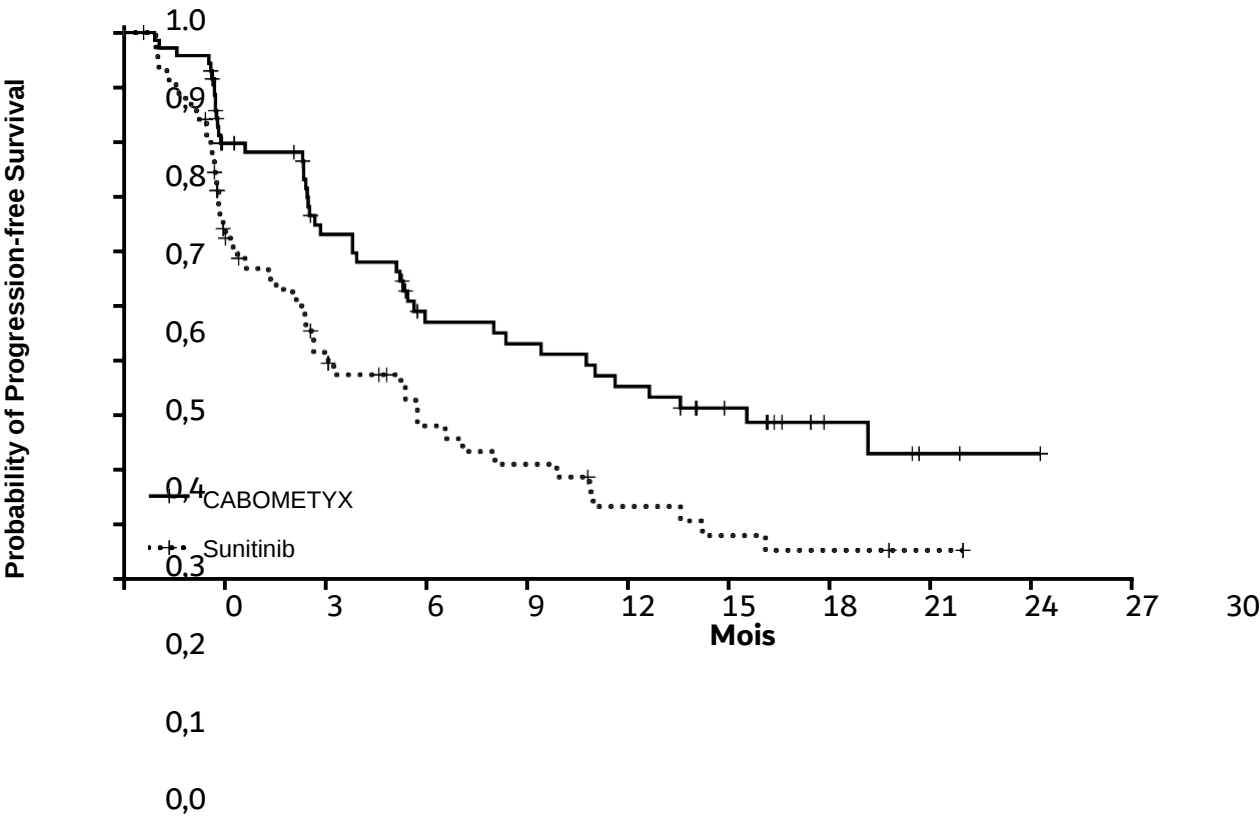
Une amélioration statistiquement significative de la SSP, évaluée rétrospectivement par un indépendant en aveugle Le comité de radiologie (IRC) a été démontré pour le cabozantinib par rapport au sunitinib (Figure 3 et Tableau 6). Les résultats de l'analyse déterminée par l'investigateur et de l'analyse de la SSP déterminée par l'IRC étaient cohérents.

Les patients présentant un statut MET positif et négatif ont montré un effet favorable avec le cabozantinib par rapport à le sunitinib, avec plus grand activité dans les patients avec un positif RENCONTRÉ statut par rapport à les patients avec un négatif Statut MET (HR=0,32 (0,16, 0,63) contre 0,67 (0,37, 1,23)) respectivement.

Cabozantinib traitement était associé avec un s'orienter pour plus long survie par rapport à sunitinib (Tableau 6). Le l'étude était pas alimenté pour le système d'exploitation l'analyse et la données sont immatures.

Objectif réponse taux (ORR) résultats sont résumé dans Tableau 6.

Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie sans progression par IRC dans un CCR naïf de traitementsujets



Nombre à risque :

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

Tableau 6 : Efficacité résultats dans naïf de traitement RCC sujets (ITT population, CABOSUN)

	CABOFRA(N=79)	Sunitinib(N=79)
Sans progression survie (PFS) par IRC^{un}		
Médian PSF dans mois (95 % CI)	8,6 (6,2, 14,4)	5.3 (3.0, 8.2)
HEURE (95 % CI); stratifié ^{b,c}		0,48 (0,32, 0,73)
Recto verso log-rank Valeur p : stratif		p=0,0005
Sans progression survie (PFS) par enquêteur		
Médian PSF dans mois (IC à 95 %)	8,3 (6,5, 12,4)	5.4 (3.4, 8.2)
HEURE (95 % CI); stratifié ^{b,c}		0,56 (0,37, 0,83)
Recto verso log-rank Valeur p : stratif		p=0,0042
Dans l'ensemble survie		
Médian Système d'exploitation dans r (95 % CI)	30.3 (14.6, N	21,0 (16,3, 27,0)
HEURE (95 % CI); stratifié ^{b,c}		0,74 (0,47, 1,14)
Objectif réponse taux n (%) par IRC		
Complet réponses	0	0
Partiel réponses	16 (20)	7 (9)
ORR (réponses partielles seulement)	16 (20)	7 (9)
Ecurie maladie	43 (54)	30 (38)
Progressive maladie	14 (18)	23 (29)
Objectif réponse taux n (%) par enquêteur		
Complet réponses	1 (1)	0
Partiel réponses	25 (32)	9 (12)
ORR (réponses partielles seulement)	26 (33)	9 (12)
Ecurie maladie	34 (43)	29 (37)
Progressive maladie	14 (18)	19 (24)

^{un} en accord avec l'UE censure^b Facteurs de stratification par IxRS comprendre IMDC risque catégories (intermédiaire risque, pauvre risque et os métastase (Oui, Non)^c Estimé en utilisant le Barreur proportionnel danger modèle ajusté pour stratification facteurs par IxRS. Danger rapport < 1 indiqués sans progression survie dans faveur du cabozantinib

Étude randomisée de phase 3 sur le cabozantinib en association avec le nivolumab versus sunitinib (CA2099ER) La sécurité et l'efficacité du cabozantinib 40 mg par voie orale par jour en association avec le nivolumab 240 mg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines pour le traitement de première intention du CCR avancé/métastatique a été évalué une étude de phase 3, randomisée et ouverte (CA2099ER). L'étude a inclus des patients (18 ans ou plus) avec avancé ou métastatique RCC avec un clair cellule composant, Karnofsky Performance Statut (KPS) ≥ 70 % et une maladie mesurable selon RECIST v1.1 ont été inclus quel que soit leur statut PD-L1 ou Groupe à risque IMDC. L'étude a exclu les patients atteints d'une maladie

auto-immune ou d'autres problèmes médicaux. nécessitant une immunosuppression systémique, les patients ayant déjà reçu un traitement par un anti-PD-1, un anti PD-Anticorps L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4, hypertension mal contrôlée malgré traitement antihypertenseur, métastases cérébrales actives et insuffisance surrénalienne incontrôlée. Les patients étaient stratifié par IMDC pronostic score, Expression tumorale PD-L1, et la région.

Au total, 651 patients ont été randomisés pour recevoir soit 40 mg de cabozantinib une fois par jour par voie orale, association avec nivolumab 240 mg (n = 323) administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines ou avec le sunitinib (n = 328) 50 mg par jour, administrés par voie orale pendant 4 semaines suivis de 2 semaines d'arrêt. Traitement poursuivi jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité avec nivolumab administration en haut à 24 mois.

Le traitement au-delà de la progression initiale définie par RECIST version 1.1, évaluée par l'investigateur, a été autorisé si le patient présentait un bénéfice clinique et tolérait le médicament à l'étude, tel que déterminé par enquêteur. La première évaluation de la tumeur après l'inclusion a été réalisée 12 semaines (± 7 jours) après randomisation. Des évaluations ultérieures de la tumeur ont eu lieu toutes les 6 semaines (± 7 jours) jusqu'à la semaine 60, alors toutes les 12 semaines (± 14 jours) jusqu'à radiographique progression, confirmée par le Aveugle

Examen central indépendant (BICR). Le principal critère de jugement de l'efficacité était la SSP, telle que déterminée par un BICR. Supplémentaire efficacité mesures incluses Système d'exploitation et ORR comme clé secondaire points finaux.

Référence caractéristiques étaient en général équilibré entre le deux groupes. Le médian âge était

61 ans (plage : 28-90) avec 38,4 % $\leq$ 65 ans et 9,5 % $\geq$ 75 ans. La majorité des les patients étaient de sexe masculin (73,9 %) et blancs (81,9 %). Huit pour cent des patients étaient asiatiques, 23,2 % et 76,5 % des patients avaient un KPS initial de 70 à 80 % et de 90 à 100 %, respectivement. Répartition des patients par catégories de risque

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

IMDC était de 22,6 % favorable, 57,6 % intermédiaire et 19,7 % médiocre. Pour la tumeur expression de PD-L1, 72,5 % des patients avaient une expression de PD-L1 < 1 % ou indéterminée et 24,9 % des les patients avaient une expression de PD-L1 $\geq$ 1 %. 11,5 % des patients avaient des tumeurs à caractéristiques sarcomatoïdes. Le médian durée de traitement était 14.26 mois (gamme: 0,2-27,3 mois) dans cabozantinib avec traité par nivolumab les patients et était 9.23 mois (gamme: 0,8-27,6 mois) dans traité au sunitinib les patients.

L'étude a démontré un bénéfice statistiquement significatif en matière de SSP, de SG et d'ORR pour les patients randomisés à cabozantinib dans combinaison avec nivolumab comme par rapport à sunitinib.

Résultats d'efficacité de l'analyse primaire (suivi minimum 10,6 mois ; suivi médian 18,1 mois) sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7: Efficacité résultats (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 323)
PFS par BICR		
Événements	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Danger rapport ^a	0,51	
IC à 95 %	(0,41, 0,64)	
valeur p ^{b, c}	< 0,0001	
Médian (95 % CI) ^d	16h59 (12h45, 24h)	8.31 (6,97, 9,69)
Système d'exploitation		
Événements	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Danger rapport ^a	0,60	
IC à 98,89 %	(0,40, 0,89)	
valeur p ^{b, c, e}	0,0010	
Médian (95 % CI)	NE	NE (22.6, NE)
Taux (IC à 95 %)		
A 6 mois	93.1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
ORR par BICR (CR + RP)		
Événements	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95 % CI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Différence dans ORR (95 % CI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
valeur p ^h	< 0,0001	
Complet réponse (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Partiel réponse (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Ecurie maladie (DAKOTA SUD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Durée médiane de la réponse		
Mois (gamme)	20.17 (17h31, NE)	11h47 (8h31, 18h)
Médian temps de réponse		
Mois (gamme)	2,83 (1,0-19,4)	4.17 (1,7-12,3)

^a Stratifié Barreur proportionnel dangers modèle. Danger le rapport est nivolumab et cabozantinib sur sunitinib.

^b 2 faces valeurs p de stratifié log-rank régulier test.

^c Log-rank test stratifié par IMDC pronostic risque score (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tumeur expression (≥ 1% contre <1% ou indéterminé) et région (États-Unis/Canada/W Europe/N L'Europe, RANGÉE) comme entré dans le IRT.

^d Basé sur Kaplan-Meier estimations.

^e Frontière pour statistique importance valeur p < 0,0111.

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

^f CI basé sur le Clopper et Pearson méthode.

^g Couches ajusté différence dans objectif réponse taux (nivolumab+cabozantinib - Sunitinib) basé sur DerSimonien et Laird

^h 2 faces valeur p depuis CMH test.

NE = non estimable

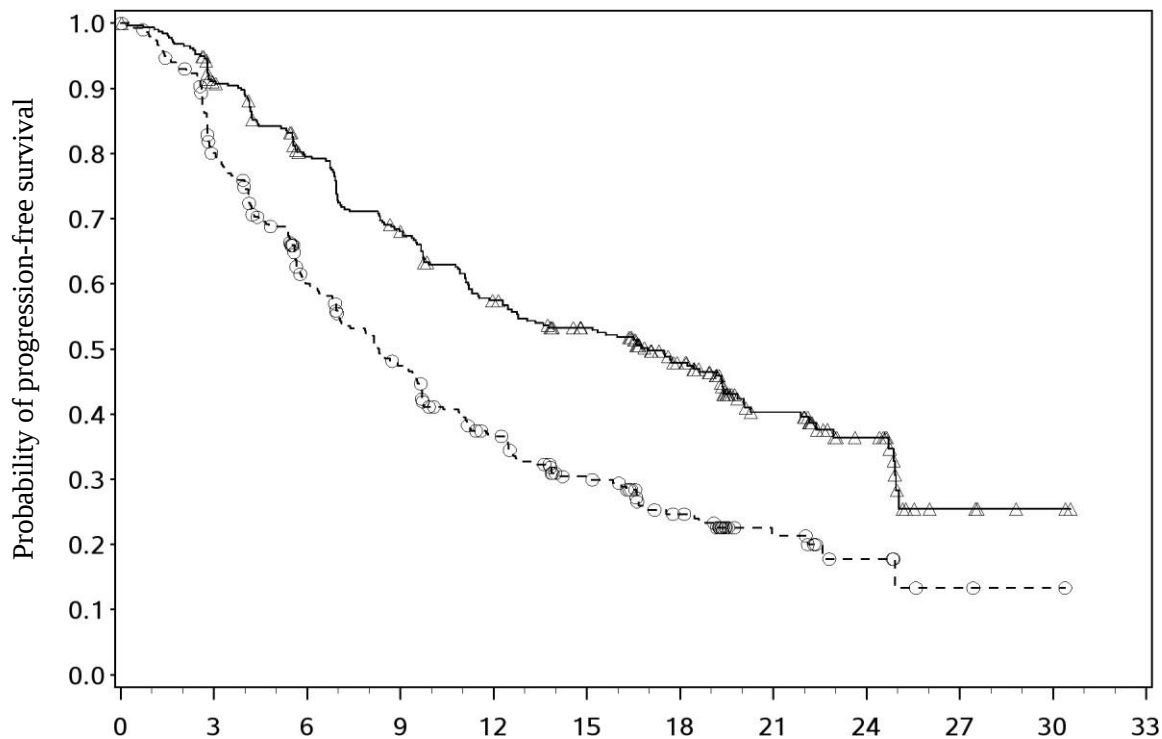
L'analyse principale de la SSP comprenait la censure des nouveaux traitements anticancéreux (Tableau 7). résultats pour PSF avec et sans censure pour de nouveaux anti-cancer traitement étaient cohérents.

Un bénéfice en matière de SSP a été observé dans le groupe cabozantinib en association avec le nivolumab par rapport au sunitinib. quelle que soit l'expression tumorale de PD L1. La SSP médiane pour l'expression tumorale de PD L1 ≥ 1 % était de 13,08. pour le cabozantinib en association avec le nivolumab, et était de 4,67 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,45 ; IC à 95 % : 0,29, 0,68). Pour une expression tumorale de PD L1 < 1 %, la SSP médiane était de 19,84 mois pour le cabozantinib en association avec le nivolumab, et 9,26 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,50 ; 95% CI : 0,38, 0,65).

Un bénéfice en matière de SSP a été observé dans le groupe cabozantinib en association avec le nivolumab par rapport au sunitinib. indépendamment de de le (IMDC) catégorie de risque. Médian PSF pour le risque favorable groupe était pas atteint pour cabozantinib en association avec nivolumab, et a duré 12,81 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,60 ; IC à 95 % : 0,37, 0,98). La SSP médiane pour le groupe à risque intermédiaire était de 17,71 mois pour le cabozantinib. en association avec nivolumab et a duré 8,38 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,54 ; IC à 95 % : 0,41, 0,73). La SSP médiane pour le groupe à faible risque était de 12,29 mois pour le cabozantinib en association avec nivolumab et était 4.21 mois dans le sunitinib bras (HEURE = 0,36 ; IC à 95 % : 0,23, 0,58).

Une analyse mise à jour de la SSP et de la SG a été réalisée lorsque tous les patients bénéficiaient d'un suivi minimum de 16 mois et un médian suivi de 23,5 mois (voir Les figures 4 et 5). Le PSF danger rapport était 0,52 (IC à 95 % : 0,43 ; 0,64). Le rapport de risque de SG était de 0,66 (IC à 95 % : 0,50 ; 0,87). Données d'efficacité mises à jour (PFS et OS) dans les sous-groupes pour les

catégories de risque IMDC et les niveaux d'expression de PD-L1 ont confirmé le des résultats originaux. Avec le analyse mise à jour, médian La SSP est atteint pour le favorable risque groupe.

Chiffre 4 : Kaplan-Meier courbes de PSF (CA2099ER)

Sans progression Survie par BICR (mois)

Nombre de sujets à risque

Nivolumab + cabozantinib

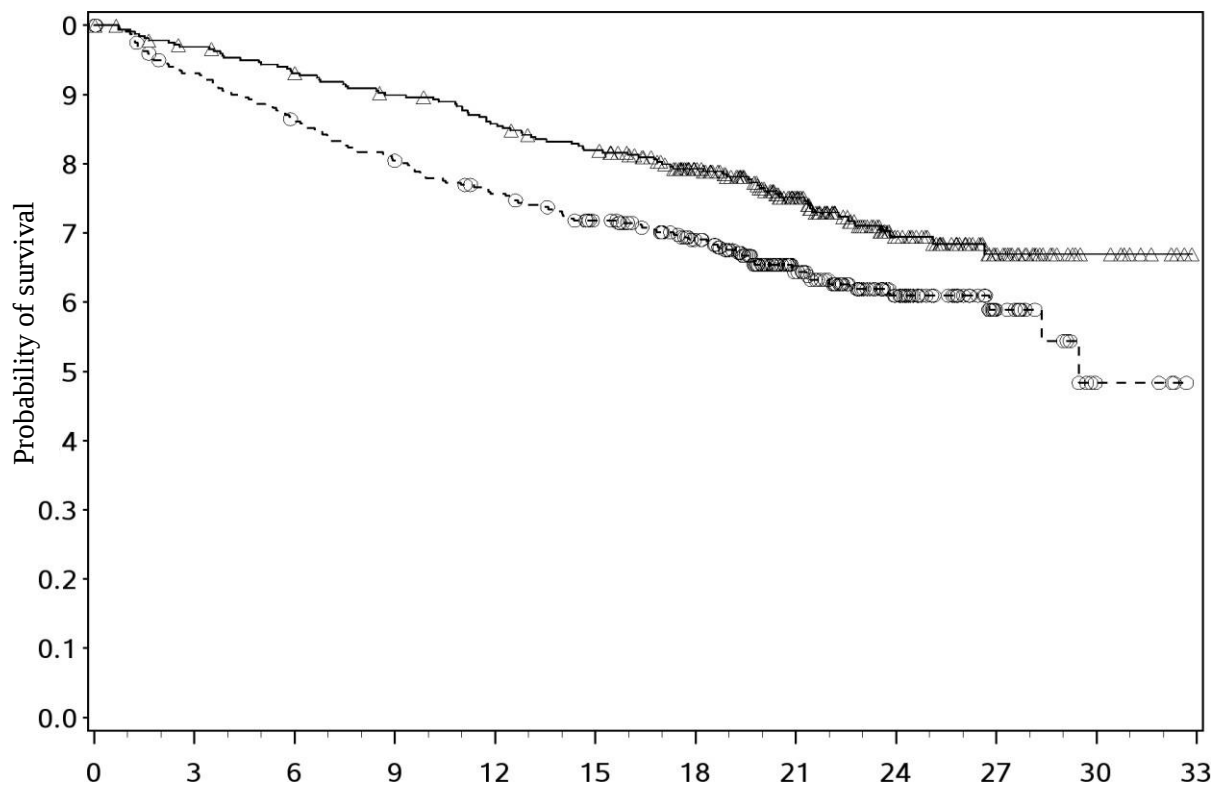
2 2 166 145

Sunitinib

1 1 87 61

—△— Nivolumab + cabozantinib (événements : 175/323), médian et 95,0% IC : 16,95
 --○-- (12h58, 19.38)

Sunitinib (événements : 206/328), médian et 95,0% IC:8.31 (6,93, 9.69)

Chiffre 5 : Courbes de Kaplan Meier de Système d'exploitation (CA2099ER)

Dans l'ensemble Survie (Mois)

Nombre de sujets à risque

Nivolumab + cabozantinib

3 308 295 283

1

Sunitinib

3 295 272 254

1

—△— Nivolumab + cabozantinib (événements : 86/323), médiane et IC à 95 % : NE
 ---○--- Sunitinib (événements : 100/295), médiane et IC à 95 % : NE

Sunitinib (événements : 116/328), médian et 95% IC:29.47 (28h35, NE)

Hépatocellulaire carcinome

Contrôlé étude dans les patients OMS avoir reçu sorafénib (CÉLESTE)

L'innocuité et l'efficacité de CABOFRA ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, avec placebo. étude contrôlée de phase 3 (CELESTIAL). Patients (N = 707) atteints d'un CHC non curatif traitement et qui avaient déjà reçu du sorafénib pour une maladie avancée ont été randomisés (2:1) pour recevoir du cabozantinib (N = 470) ou un placebo (N = 237). Les patients auraient pu en recevoir un autre auparavant traitement systémique de la maladie avancée en plus du sorafénib. La randomisation a été stratifiée par étiologie de la maladie (VHB [avec ou sans VHC], VHC [sans VHB] ou autre), région géographique(Asie, autres régions) et par la présence d'une propagation extrahépatique de maladies et/ou de maladies macrovasculaires. invasions (Oui Non).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les critères secondaires d'efficacité étaient survie sans progression (SSP) et taux de réponse objective (ORR), tels qu'évalués par l'investigateur en utilisant les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) 1.1. Les évaluations des tumeurs ont été réalisée toutes les 8 semaines. Les sujets ont poursuivi le traitement de l'étude en aveugle après une maladie radiologique progression pendant qu'ils ressentaient un bénéfice clinique ou jusqu'à ce qu'un traitement systémique ou hépatique ultérieur soit nécessaire. thérapie anticancéreuse locale dirigée. Le passage du placebo au cabozantinib n'était pas autorisé pendant laaveugle traitement phase.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de base étaient similaires entre le cabozantinib et leplacebo bras et sont illustrés ci-dessous pour tous 707 randomisé les patients.

Le majorité de les patients (82%) étaient mâle : le médian l'âge était 64 années. Le majorité de les patients

(56 %) étaient de race blanche et 34 % des patients étaient asiatiques. Cinquante-trois pour cent (53 %) des patients avaient L'indice de performance ECOG (PS) 0 et 47 % avaient un ECOG PS 1. Presque tous les patients (99 %) étaient des enfants. Pugh A et 1

% étaient des Child Pugh B. L'étiologie du CHC comprenait 38 % du virus de l'hépatite B (VHB), 21 % virus de l'hépatite C (VHC), 40 % autres (ni VHB ni VHC). Soixante-dix-huit pour cent (78 %) avaient invasion vasculaire macroscopique et/ou propagation extra-hépatique de la tumeur, 41 % présentaient une alpha-fœtoprotéine (AFP) taux $\geq 400 \mu\text{g/L}$, 44 % avaient été traités par embolisation transartérielle loco-régionale ou chimioinfusion procédures, 37 % ont subi une radiothérapie avant le traitement par cabozantinib. Durée médiane du sorafénib le traitement a duré 5,32 mois. Soixante-douze pour cent (72 %) des patients en avaient reçu 1 et 28 % en avaient reçu reçu 2 antécédents systémiques thérapie régimes pour avancé maladie.

Une amélioration statistiquement significative de la SG a été démontrée pour le cabozantinib par rapport au placebo (Tableau 8 et Figure 6).

PSF et ORR les résultats sont résumé dans Tableau 8.

Tableau 8 : Efficacité résultats dans CHC (ITT population, CÉLESTE)

	CABOFRA(N=47)	Placebo(N=47)
Dans l'ensemble survie		
Médian Système d'exploitation (IC à 95 %), mois	10.2 (9,1, 12,0)	8.0 (6.8, 9.4)
HEURE (IC à 95 %) ^{1,2}		0,76 (0,63, 0,92)
valeur p ¹		p=0,0049
Sans progression survie (SSP) ³		
Médian PSF dans mois (IC à 95 %)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
HEURE (IC à 95 %) ¹		0,44 (0,36, 0,52)
valeur p ¹		p<0,0001
Kaplan-Meier point de repère estimations de pour cent de sujets événement à 3 mois		
% (95 % CI)	67,0% (62,2%, 71,8%)	33,3% (27,1%, 39,5%)
Objectif réponse taux n (%) ³		
Complet réponses (CR)	0	0
Partiel réponses (RP)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
valeur p ^{1,4}		p=0,0086
Ecurie maladie	282 (60)	78 (33)
Progressive maladie	98 (21)	131 (55)

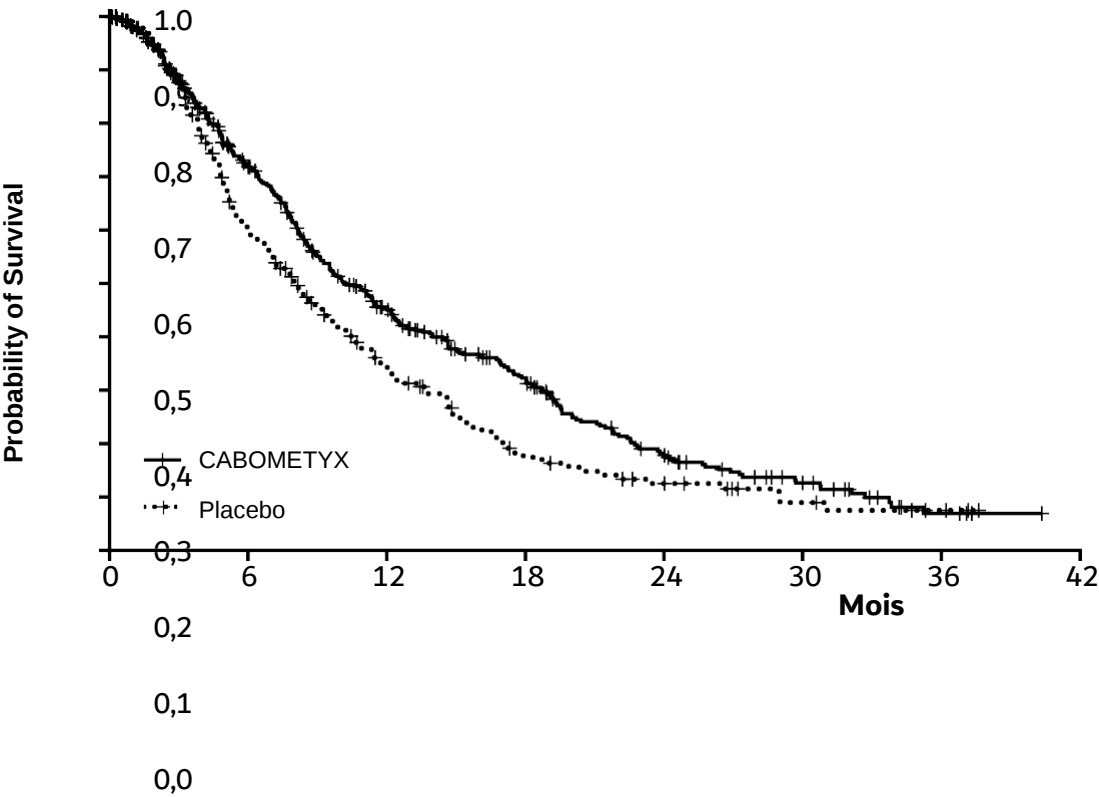
¹ Test de log-rank stratifié bilatéral avec étiologie de la maladie (VHB [avec ou sans VHC], VHC [sans VHB] ou autre), région géographique (Asie, autres régions) et présence d'une propagation extrahépatique de la maladie et/ou d'une invasion macrovasculaire (Oui,Non) comme stratification facteurs (selon les données IVRS)

² estimé en utilisant le Barreur modèle à risque proportionnel

³ comme évalué par enquêteur par RECISTER 1.1

⁴ stratifié Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test

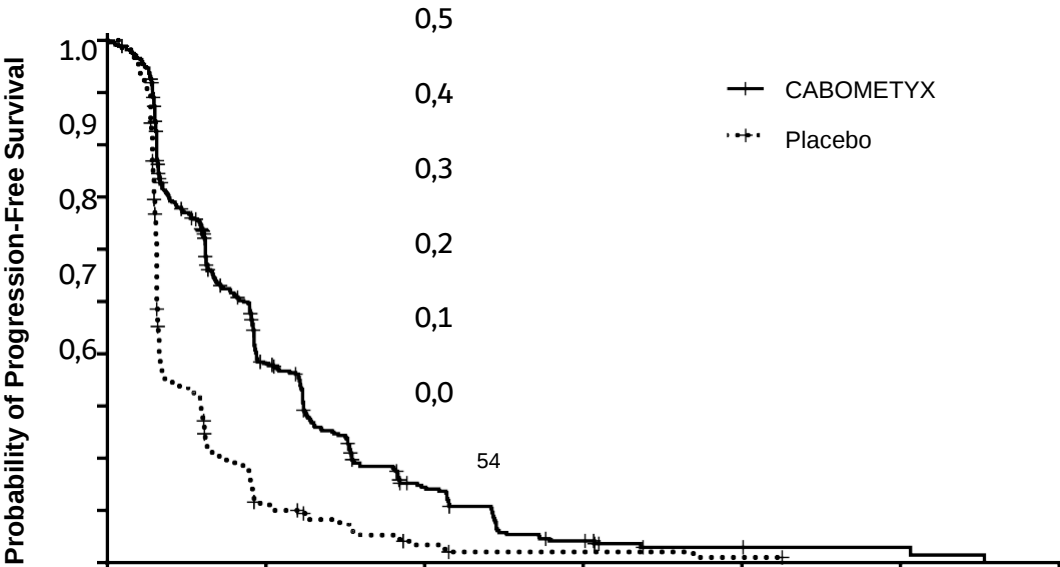
Chiffre 6 : Kaplan-Meier courbe de la survie globale (CÉLESTE)



Nombre à risque :

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

Chiffre 7: Kaplan Courbe de Meier pour une progression sans progression survie (CÉLESTE)



		0						
Nombre à risque :								
CABOFRA	470	131	39	10	3	2	0	
Placebo	237	21	5	2	1	0	0	

L'incidence des cancers systémiques sans radiothérapie et des anticancéreux systémiques locaux sans protocole dirigés vers le foie le traitement (NPACT) était de 26 % dans le bras cabozantinib et de 33 % dans le bras placebo. Sujets recevant ces thérapies ont cessé l'étude de traitement. Un exploratoire Système d'exploitation analyse censure pour le utiliser

de NPACT prise en charge le primaire analyse: le HEURE, ajusté pour stratification facteurs (par IxRS), était

0,66 (IC à 95 % : 0,52, 0,84 ; valeur p du logrank stratifié = 0,0005). Les estimations de Kaplan-Meier pour la durée médiane de SG était de 11,1 mois dans le groupe cabozantinib contre 6,9 mois dans le groupe placebo bras, une différence estimée à 4,2 mois dans médianes.

La qualité de vie (QoL) non spécifique à la maladie a été évaluée à l'aide de l'EuroQoL EQ-5D-5L. Un négatif L'effet du cabozantinib versus placebo sur le score de l'indice d'utilité EQ-5D a été observé au cours de la première semaine de traitement. Seulement QdV limitée les données sont disponibles après cette période.

Différencié thyroïde carcinome (DTC)

Placebo - Étude contrôlée chez des patients adultes ayant déjà reçu un traitement systémique et réfractaire ou non admissible à l'iode radioactif (COSMIQUE-311)

L'innocuité et l'efficacité de CABOFRA ont été évaluées dans l'étude COSMIC-311, une étude randomisée (2:1), essai multicentrique en double aveugle, contrôlé par placebo, chez des patients adultes atteints de cancer localement avancé ou maladie métastatique avec cancer différencié de la thyroïde ayant progressé après jusqu'à deux Traitements ciblant le VEGFR (y compris, mais sans s'y limiter, le lenvatinib ou le sorafénib) et étaient radioactifs réfractaires à l'iode ou non éligibles. Patients présentant une maladie mesurable et des radiographies documentées progression selon RECIST 1.1 par l'investigateur, pendant ou après un traitement par VEGFR- ciblant les ITK, ont été randomisés (N = 258) pour recevoir 80 mg de cabozantinib par voie orale une fois par jour (N = 170) ou placebo (N =

88).

La randomisation a été stratifiée selon la prise antérieure de lenvatinib (oui ou non) et l'âge (≤ 65 ans contre > 65 ans).années). Les patients éligibles randomisés pour recevoir le placebo ont pu passer au cabozantinib après confirmation de progressive maladie par aveugle indépendant radiologie revoir Comité (BIRC).

Les sujets ont continué le traitement de l'étude en aveugle aussi longtemps qu'ils ont ressenti un bénéfice clinique ou jusqu'à ce qu'ils en retirent un bénéfice clinique.était une toxicité inacceptable. Les principaux critères de jugement d'efficacité étaient la survie sans progression (SSP) dans la population ITT et taux de réponse objective (ORR) chez les 100 premiers patients randomisés,tel qu'évalué par BIRC selon RECIST 1.1. Des évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 8 semaines après randomisation pendant les 12 premiers mois de l'étude, puis toutes les 12 semaines par la suite. La survie globale (OS) était un montant supplémentaire de point final.

L'analyse principale de la SSP a inclus 187 patients randomisés, 125 sous cabozantinib et 62 sous cabozantinib. placebo. Les données démographiques de base et les caractéristiques de la maladie étaient généralement équilibrées pour les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 66 ans (intervalle de 32 à 85 ans), 51 % étant âgés de ≥ 65 ans, 13 % ont ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient blancs (70 %), 18 % des patients étaient asiatiques.et 55 % étaient des femmes. Histologiquement, 55 % avaient un diagnostic confirmé de carcinome papillaire de la thyroïde,48% avait folliculaire thyroïde carcinome y compris 17% de patients avec Hürthle cellule thyroïde cancer. Des métastases étaient présentes chez 95% des patients : poumons dans 68%, ganglions lymphatiques dans 67%, os dans 29%, plèvre dans 18 % et foie dans 15 %. Cinq patients n'avaient pas reçu de RAI auparavant en raison de leur inéligibilité, 63 % avaientavaient déjà reçu du lenvatinib, 60 % avaient déjà reçu du sorafenib et 23 % avaient reçu à la fois du sorafenib et du sorafenib. lenvatinib. ECOG de base l'indice de performance était de 0 (48 %) ou 1 (52%).

La durée médiane du traitement était de 4,4 mois dans le bras cabozantinib et de 2,3 mois

dans le bras cabozantinib.placebo bras.

Les résultats de l'analyse primaire (avec une date limite au 19 août 2020 et un suivi médian de 6,2 mois pour la PFS), et l'analyse actualisée (avec une date limite au 8 février 2021 et une médiane suivi de 10,1 mois pour la SSP) sont présentés dans le tableau 9. L'essai n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative du TRG chez les patients randomisés pour recevoir le cabozantinib (n = 67) par rapport au placebo (n = 33) : 15 % contre 0 %. L'essai a démontré un effet statistiquement significatif d'amélioration de la SSP (suivi médian de 6,2 mois) pour les patients randomisés pour recevoir le cabozantinib (n = 125) par rapport avec placebo (n = 62).

Une analyse actualisée de la SSP et de la SG (suivi médian de 10,1 mois) a été réalisée incluant 258 patients randomisés, 170 à le cabozantinib et 88 au placebo.

L'analyse de la survie globale a été confondue car les sujets traités par placebo présentant une maladie confirmée progression avait l'option traverser vers cabozantinib.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de COSMIC-311

	Primaire Analyse ¹ (ITT)		Mis à jour Analyse ² (Com ITT)	
	CABOFRA(n = 125)	Placebo(n = 125)	CABOFRA(n = 125)	Placebo(n = 125)
Sans progression				
Nombre de Evénements (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progressive M	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
La mort	6 (4.8)	2 (3.2)	12 (7.1)	4 (4.5)
SSP médiane en mois (96 % CI)	NE (5.7, NE)	1.9 (1.8, 3)	11.0 (7.4, 11)	1.9 (1.9, 3)
Danger Rapport (96 % CI) ³	0,22 (0,13, 0,36)		0,22 (0,15, 0,32)	
valeur p ⁴	< 0,0001			
Dans l'ensemble Su				
Evénements, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Danger Rapport ³ (96 % CI)	0,54 (0,27, 1,11)		0,76 (0,45, 1,31)	
	Primaire Analyse ¹			
Réponse objective (ORR) ⁵				
	CABOFRA(n = 67)		Placebo(n = 33)	
Dans l'ensemble réponse (%)	dix (15)		0 (0)	
Complet réponse	0		0	
Partiel réponse	dix (15)		0	
Ecurie maladie	46 (69)		14 (42)	
Progressive m	4 (6)		18 (55)	

* Le primaire analyse de PSF inclus censure pour nouveau anti-cancer traitement. Résultats pour PSF avec Et sans censure pour de nouveaux traitements anticancéreux ont été cohérent.

CI, confiance intervalle; NE, pas évaluable

¹ Le couper date de le analyse primaire est 19 août 2020.

² Le couper date de le analyse secondaire est le 8 février 2021.

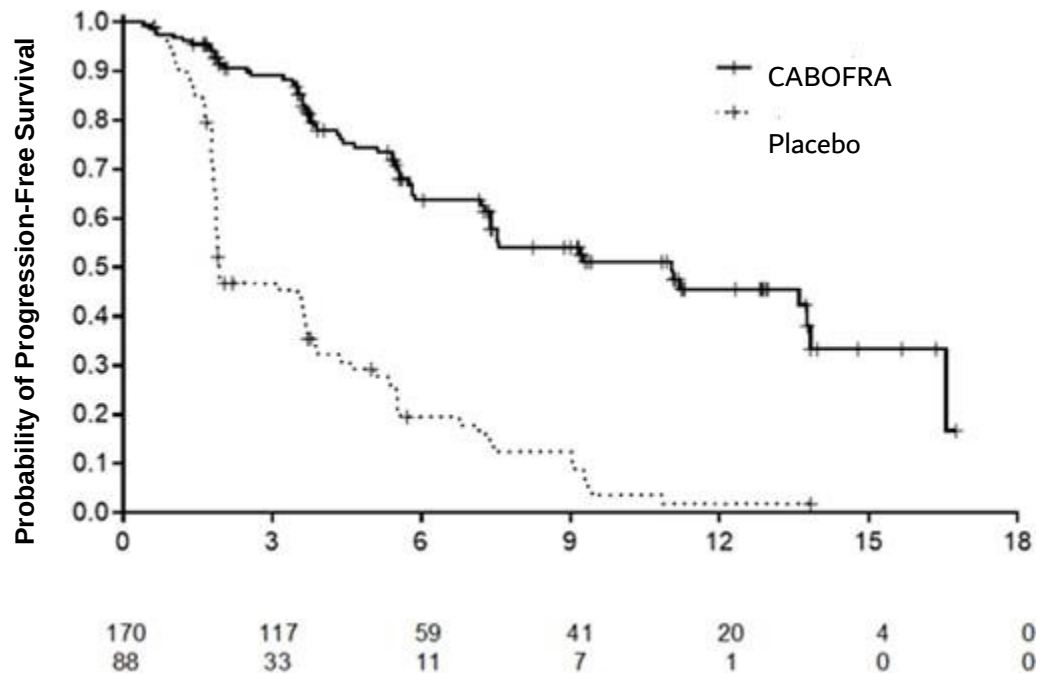
³ Estimé à l'aide du Barreur modèle à risque proportionnel.

⁴ Test du Log-rank stratifié selon la réception antérieure de lenvatinib (oui contre non) et l'âge (≤ 65 ans contre > 65 ans) comme facteurs de stratification (selon les données IXRS).

⁵ Sur la base des 100 premiers patients inclus dans l'étude avec un suivi médian de 8,9 mois, n = 67 dans le groupe CABOFRA et n = 33 dans placebo groupe. Le Amélioration dans ORR n'était pas statistiquement significatif.

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

**Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression dans COSMIC-311
(analyse mise à jour[couper date: 08 février 2021],N=258)**



Mois

Nombre à risque :

CABOFRA
Placebo

Pédiatrique population

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats de certaines études avec CABOFRA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des malin tumeurs (voir section 4.2 pour information sur usage pédiatrique).

ADVL 1211

Une étude de phase 1 (ADVL1211) sur le cabozantinib chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides a été menée par le Enfants Oncologie Groupe (DENT). Admissible les patients étaient ≥ 2 années et ≤ 18 années. Cette étude inscrit les patients à 3 dose les niveaux: 30 mg/m², 40 mg/m², et 55 mg/m² une fois tous les jours sur un continu schéma posologique (posologie hebdomadaire par BSA et arrondi aux 20 mg les plus proches). Le cabozantinib a été administré basé sur le corps superficie (BSA) selon à un dosage nomogramme

L'objectif était de définir les toxicités limitant la dose (DLT), afin de déterminer la phase 2 recommandée. dose (RP2D), pour obtenir des données pharmacocinétiques préliminaires chez les enfants et pour explorer l'efficacité en solide tumeurs. Quarante et un patients ont été inscrits, dont 36 étaient entièrement évaluable. Les patients avaient une variété de tumeurs solides : MTC (n = 5), ostéosarcome (n = 2), EWS (n = 4), rhabdomyosarcome (RMS) (n = 2), autres sarcome des tissus mous (STS) (n = 4), tumeur de Wilms (WT) (n = 2), hépatoblastome (n = 2), CHC (n = 2), RCC (n=3), central nerveux système (SNC) tumeurs (n = 9) et autres (n = 6).

Sur les 36 sujets de la population évaluable, quatre sujets (11,1 %) ont eu la meilleure réponse globale à la RP. et huit sujets (22,2 %) avaient une SD (d'une durée d'au moins 6 cycles). Parmi les 12 sujets avec PR ou SD supérieursupérieur ou égal à 6 cycles. 10 sujets appartenaient aux groupes cabozantinib 40 mg/m² ou 55 mg/m² (sept et trois, respectivement).

Basé sur central revoir, partiel réponses étaient vu dans 2/5 les patients avec MTC, un patient avec Wilmstumeur, et un patient avec clair cellule sarcome.

ADVL1622

ADVL1622 évalué le activité de cabozantinib dans choisi pédiatrique solide tumeurs. Ce multicentrique, ouvrir étiquette en deux étapes phase 2 procès inclus le suivant solide tumeur couches: non-ostéosarcome couches

(y compris le sarcome d'Ewing, le rhabdomyosarcome (RMS), les sarcomes des tissus mous non rhabdomyosarcomes (NRSTS) et Wilms tumeur), ostéosarcome strate et rare solide tumeurs couches (y compris médullairethyroïde carcinome (MTC), rénal cellule carcinome (RCC), hépatocellulaire carcinome (HCC), hépatoblastome, carcinome corticosurrénalien et autres tumeurs solides). Le cabozantinib a été administré par voie orale une fois par jour selon un schéma posologique continu de cycles de 28 jours à la dose de 40 mg/m²/jour (cumulatif hebdomadaire dose de 280 mg/m² en utilisant un dosage nomogramme). Sujets étaient ≥ 2 et ≤ 30 années deâge au moment de l'entrée à l'étude pour toutes les strates, sauf limite d'âge supérieure de ≤ 18 ans pour MTC, RCC et CHC.

Pour les strates non ostéosarcomes et tumeurs rares, le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective. (ORR). Pour le ostéosarcome strate, un en deux étapes conception que incorporé double points de terminaison de objectifréponse (CR + PR) basée sur les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) version 1.1 Les critères et le succès du traitement tels que définis par SD pendant ≥ 4 mois ont été utilisés. La pharmacocinétique du cabozantinib danspédiatrique et adolescent les sujets étaient évalué (veuillez référer à l'article 5.2)

Efficacité Résultats Résumé

À le données couper date (30 Juin 2021), 108/109 sujets avait reçu à moins un dose de cabozantinib. Chaque statistique cohorte dans le non-ostéosarcome couches inclus 13 sujets. Non réponses étaient observédans ces statistique cohortes. Le ostéosarcome strate inclus

dans total 29 sujets y compris 17 enfants (vieilli 9 à 17 ans) et 12 adultes (18 ans à 22 ans).

Dans le ostéosarcome strate, tous sujets avait reçu avant systémique thérapie UN RP était observé dans unadulte et un enfant. Le taux de contrôle des maladies (DCR) était de 34,5% (95% CI : 17.9, 54.3).

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption

Après l'administration orale de cabozantinib, les concentrations plasmatiques maximales de cabozantinib sont atteintes. 3 à 4 heures après l'administration. Les profils temporels de concentration plasmatique montrent un deuxième pic d'absorption environ 24 heures après l'administration, ce qui suggère que le cabozantinib peut subir entérohépatique recirculation.

L'administration quotidienne répétée de cabozantinib à raison de 140 mg pendant 19 jours a entraîné une augmentation d'environ 4 à 5 fois accumulation moyenne de cabozantinib (basée sur l'ASC) par rapport à une administration à dose unique ; constant État est accompli d'ici environ Jour 15.

Un repas riche en graisses a modérément augmenté les valeurs de C_{max} et d'ASC (41 % et 57 %, respectivement) par rapport à à jeun chez des volontaires sains ayant reçu une dose orale unique de 140 mg de cabozantinib. Il y a Non information sur le précis effet alimentaire quand pris 1 heure après administration de cabozantinib.

La bioéquivalence n'a pas pu être démontrée entre les formulations en capsules et en comprimés de cabozantinib. après une dose unique de 140 mg chez des sujets sains. Une augmentation de 19% de la C_{max} de la tablette formulation par rapport à la formulation en gélules a été observée. Une différence de moins de 10 % dans AUC a été observé entre cabozantinib tablette et capsule formulations.

Distribution

Le cabozantinib est fortement lié aux protéines *in vitro* dans le plasma humain ($\geq 99,7\%$). Basé sur la population-modèle pharmacocinétique (PK), le volume de distribution du compartiment central (V_c/F) était estimé à soit 212 L.

Biotransformation

Le cabozantinib a été métabolisé *in vivo*. Quatre métabolites étaient présents dans le plasma aux expositions (ASC) supérieur à 10 % du parent : XL184-N-oxyde, produit de clivage amide XL184, monohydroxy XL184 sulfate, et 6-déméthyl amide clivage produit sulfate. Deux non conjugué métabolites (XL184-N-oxyde et produit de clivage amide XL184), qui possèdent <1 % de l'inhibition de la kinase sur la cible puissance du cabozantinib parent, chaque représentent <10% du total lié à la drogue plasma exposition.

Le cabozantinib est un substrat du métabolisme du CYP3A4 *in vitro*, en tant qu'anticorps neutralisant du CYP3A4. inhibé la formation du métabolite XL184 N-oxyde de > 80 % dans un foie humain catalysé par le NADPH incubation microsomale (HLM); en revanche, les anticorps neutralisants dirigés contre le CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2B6, Les CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1 n'ont eu aucun effet sur la formation des métabolites du cabozantinib. UN neutralisant anticorps contre CYP2C9 montré un minimum effet sur cabozantinib formation de métabolites (c'est à dire, un <20% réduction).

Élimination

Dans une analyse pharmacocinétique de population du cabozantinib utilisant les données collectées auprès de 1 883 patients et 140 patients en bonne santé volontaires après administration orale d'une gamme de doses allant de 20 à 140 mg, le terminal plasmatique La demi-vie du cabozantinib est d'environ 110 heures. La clairance moyenne (CL/F) à l'état d'équilibre était estimé à 2,48 L/h. Dans une période de collecte de 48 jours après une dose unique de 14 C-cabozantinib volontaires sains, environ 81 % de la radioactivité totale administrée a été récupérée avec 54% dans les selles et 27% dans urine.

Pharmacocinétique dans spécial patient populationsRénal déficience

Dans une étude sur l'insuffisance rénale menée avec une dose unique de 80 mg de cabozantinib, les ratios de géométrie LS signifient pour total plasma cabozantinib, C_{max} et ASC_{0-inf} étaient 19% et 30% plus haut, pour sujets présentant une insuffisance rénale légère (IC à 90 % pour la C_{max} 91,60 % à 155,51 % ; ASC_{0-inf} 98,79% à 171,26 %) et 2 % et 6-7 % plus élevés (IC à 90 % pour la C_{max} 78,64% à 133,52% ; ASC_{0-inf} 79,61% à 140,11 %), pour les sujets présentant une insuffisance rénale modérée par rapport aux sujets présentant une insuffisance rénale normale. fonction. La moyenne géométrique des moindres carrés pour l' ASC_{0-inf} du cabozantinib plasmatique non lié était 0,2 % plus élevée pour sujets présentant une insuffisance rénale légère (IC à 90 % de 55,9 % à 180 %) et 17 % plus élevé (IC à 90 % de 65,1 % à 209,7 %) pour les sujets présentant une insuffisance rénale modérée par rapport aux sujets présentant une insuffisance rénale normale. fonction. Sujets avec rénale grave déficience avoir pas été étudié.

Hépatique déficience

Basé sur une analyse pharmacocinétique de population intégrée du cabozantinib chez des sujets sains et patients atteints de cancer (y compris CHC), aucune différence cliniquement significative dans le plasma moyen du cabozantinib une exposition a été observée chez des sujets ayant une fonction hépatique normale (n = 1 425) et une légère déficience (n = 558). Il existe des données limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 15), selon Critères du NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). Le pharmacocinétique de cabozantinib était pas évalué dans les patients avec grave hépatique déficience.

Course

Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas identifié de différences cliniquement significatives dans la pharmacocinétique du cabozantinib à base desur la course.

Pédiatrie

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

Données obtenues à partir de la simulation réalisée avec le modèle pharmacocinétique de population développé dans des sujets sains ainsi que des patients adultes présentant différents types de tumeurs malignes montrent que chez les adolescents patients âgés de 12 ans et plus, une dose de 40 mg de cabozantinib une fois par jour pour les patients < 40 kg, ou une dose de 80 mg une fois par jour chez les patients $\geq$ 40 kg entraîne une exposition plasmatique similaire à celle obtenue chez les adultes traités avec 80 mg de cabozantinib une fois quotidiennement (voir la section 4.2).

Dans les deux études cliniques menées par le DENT dans pédiatrie les patients avec solides tumeurs (ADV1211 et ADV1622), le cabozantinib a été dosé en fonction de la surface corporelle (BSA) selon une nomogramme, en utilisant disponible 20 mg et 80 mg comprimés destinés pour adultes. Parmi les 55 patients, médian l'âge était de 13 ans (intervalle : 4 à 18 ans). Une analyse pharmacocinétique de population a été construite à l'aide des données pharmacocinétiques collectées dans les deux études. Le PK de cabozantinib était adéquatement décrit par un à deux compartiments modèle avec d'abord-processus d'élimination des commandes et d'absorption de premier ordre. Il n'y avait aucune preuve que l'âge, le sexe, la race appartenance ethnique et tumeur type affecté cabozantinib PK dans enfants et adolescent les patients. Seulement BSA était trouvé à être un prédicteur significatif de cabozantinib PK. Non dépendance à la dose était vu dans le développé modèle pour les trois niveaux de dose testés (30, 40 et 55 mg/m²). Les expositions chez les enfants et les sujets adolescents suite à l'administration d'une dose basée sur la BSA de 40 mg/m² sont similaires à expositions dans adultes avec une dose fixe de 80 mg une fois par jour.

5.3 Données de sécurité préclinique

Effets indésirables non observés lors des essais cliniques, mais observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires à clinique exposition niveaux et avec possibilité pertinence pour clinique utiliser étaient comme suit :

Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien d'une durée allant jusqu'à 6 mois, les organes cibles de la toxicité étaient les organes gastro-intestinaux.

voies respiratoires, moelle osseuse, tissus lymphoïdes, tissus des reins, des surrénales et de l'appareil reproducteur. Le non observéLe niveau d'effet nocif (NOAEL) pour ces résultats était inférieur aux niveaux d'exposition clinique humaine à destiné thérapeutique dose.

Le cabozantinib n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans une batterie standard de génotoxicité essais. Le cancérigène potentiel de cabozantinib a a été évalué dans deux espèces: éruption cutanée² souris transgéniques et rats Sprague-Dawley. Dans l'étude de cancérogénicité de deux ans menée chez le rat, le cabozantinib- les signes néoplasiques associés consistaient en une incidence accrue de phéochromocytome bénin, seul ou en association avec un phéochromocytome malin/un phéochromocytome malin complexe du médullosurrénale chez les deux sexes à des expositions bien inférieures à l'exposition prévue chez l'homme. La clinique pertinence de la néoplasie observée lésions dans les rats est incertain, mais probable être faible.

Le cabozantinib n'était pas cancérigène dans le modèle murin rasH2 à une exposition légèrement supérieure à celle du destiné humain thérapeutique exposition.

Des études de fertilité chez le rat ont montré une diminution de la fertilité des mâles et des femelles. De plus, l'hypospermatogénèsea été observé chez des chiens mâles à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux d'exposition cliniques humains prévus. thérapeutique dose.

Des études sur le développement Embryo-Fœtal ont été réalisées chez le rat et le lapin. Chez le rat, le cabozantinib a provoqué perte post-implantation, œdème fœtal, fente palatine/labiale, aplasie cutanée et queue pliée ou rudimentaire. Danschez le lapin, le cabozantinib a provoqué des modifications des tissus mous du fœtus (taille de la rate réduite, petite ou manquante). lobe pulmonaire intermédiaire) et une incidence accrue de malformations totales chez le fœtus. NOAEL pour l'embryon- la toxicité fœtale et les résultats tératogènes étaient inférieurs aux niveaux d'exposition clinique humaine prévus thérapeutique dose.

Les rats juvéniles (comparables à une population pédiatrique de plus de 2 ans) ayant reçu du cabozantinib ont montré augmentation des paramètres leucocytaires, diminution de l'hématopoïèse, reproduction des femelles pubères/immatures système (sans ouverture vaginale retardée), anomalies dentaires, teneur réduite en minéraux osseux et densité, pigmentation du foie et hyperplasie lymphoïde des ganglions lymphatiques. Résultats dans l'utérus/les ovaires et la diminution de l'hématopoïèse semble être transitoire, tandis que les effets sur les paramètres osseux et hépatiques la pigmentation était soutenue. Les rats juvéniles (corrélés à une population pédiatrique de moins de 2 ans) ont présenté résultats similaires liés au traitement, avec des résultats supplémentaires dans le système reproducteur masculin (dégénérescence et/ou atrophie des tubules séminifères dans les testicules, diminution du sperme luminal dans l'épididyme), et est apparu à être plus sensible à lié au cabozantinib toxicité à comparable niveaux de dose.

6. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

6.1 Liste de excipients

Contenu de la tablette Microcristallin cellulose

Lactose anhydre Hydroxypropylcellulose Croscarmellose sodique Silice colloïdale anhydre
Magnésium stéarate

Pelliculage Hypromellose 2910 Dioxyde de titane (E171) Triacétine

Fer oxyde jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

6.3 Étagère vie

4 années.

6.4 Spécial précautions pour stockage

Ce le médicament fait pas exiger n'importe lequel stockage spécial conditions.

6.5 Nature et contenu de récipient

Flacon en PEHD avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène, trois bidons déshydratants de gel de silice et polyester bobine. Chaque flacon contient 30 pelliculés comprimés.

6.6 Spécial précautions pour élimination

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

7. COMMERCIALISATION AUTORISATION TITULAIRE

FRAPHARMA

65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt France

8. COMMERCIALISATION AUTORISATION NOMBRES)

CABOFRA 20 mg comprimés pelliculés UE/1/16/1136/002

CABOFRA 40 mg comprimés pelliculés UE/1/16/1136/004

CABOFRA 80 mg comprimés pelliculés UE/1/16/1136/006

**9. DATE DE D'ABORD AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE LE
AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09 septembre 2016 Date du dernier renouvellement: 21
Avril 2021

10. DATE DE RÉVISION DE LE TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de
l'Association Européenne des Médicaments. Agence

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLE POUR LOT LIBÉRER**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**
- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATION
AUTORISATION**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET EFFICACE
UTILISER DE LA MÉDICINAL PRODUIT**

A. FABRICANTS RESPONSABLE POUR LOT LIBÉRER

Nom et adresse de le fabricants responsable pour lot libérer

Pathéon France
40 Boulevard de Champaret 38300 Bourgoin Jallieu France

Tjoapack Pays-Bas BV Nouveau Donk 9
4879 AC Etten-Leur Le Pays-Bas

Rottendorf Pharma GmbH Ostfelderstrasse 51 – 61 D-59320 Ennigerloh Allemagne

La notice imprimée du médicament doit indiquer le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération de le lot concerné.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNITURE ET UTILISATION

Médicinal produit sujet à limité médical ordonnance.

C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATION AUTORISATION

- **Périodique mise à jour de sécurité rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout mises à jour ultérieures publiées sur le site européen portail Web sur les médicaments.

D.CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET À L'EFFICACITÉ UTILISER DE LA MÉDICINAL PRODUIT

- **Risque plan de gestion (RPM)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requises et les interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du plan de marketing, autorisation et tout accord ultérieur convenu mises à jour de le RMP.

Un RMP actualisé devrait être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçues qui peuvent conduire à un important changement pour le bénéfice/risque profil ou comme le résultat de un important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être atteint.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE

A. ÉTIQUETAGE

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1.NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CABOFRA 20 mg comprimés pelliculés cabozantinib

2.STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque tablette contient cabozantinib (*S*)-malate équivalent à 20 mg de cabozantinib.

3.LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose. Voir brochure pour plus loin information.

4.PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Pelliculé tablette

30 pelliculé comprimés

5.METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral utiliser.

Lire le emballer dépliant avant utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

Garder dehors de le vue et la portée de enfants.

7.OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8.EXPIRY DATE

EXP.

9.SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Disposer de dans conformité avec locale exigences.

11.NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

FRAPHARMA

65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt France

12.MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

UE/1/16/1136/002

13.BATCH NUMBER

Parcelle

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

14.GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15.INSTRUCTIONS ON USE****16.INFORMATION IN BRAILLE**

CABOFRA 20mg

17.UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D code à barre portant le unique identifiant inclus.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PCSNN.N.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1.NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CABOFRA 40 mg comprimés pelliculés cabozantinib

2.STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque tablette contient du cabozantinib (*S*)-malate équivalent à 40 mg de cabozantinib.

3.LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose. Voir brochure pour plus loin information.

4.PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Pelliculé tablette

30 pelliculé comprimés

5.METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral utiliser.

Lire le emballer dépliant avant utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder hors de le vue et atteindre des enfants.

7.OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8.EXPIRY DATE**

EXP.

9.SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Disposer de dans conformité avec locale exigences.

11.NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

FRAPHARMA
65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt France

12.MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

UE/1/16/1136/004

13.BATCH NUMBER

Parcelle

14.GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15.INSTRUCTIONS ON USE

16.INFORMATION IN BRAILLE

CABOFRA 40 mg

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D code à barre portant le unique identifiant inclus.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PCSNN.N.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1.NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CABOFRA 80 mg comprimés pelliculés cabozantinib

2.STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque tablette contient du cabozantinib (*S*)-malate équivalent à 80 mg de cabozantinib.

3.LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose. Voir brochure pour plus loin information.

4.PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Pelliculé tablette
30 pelliculé comprimés

5.METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral utiliser.

Lire le emballer dépliant avant utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder hors de le vue et atteindre des enfants.

7.OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8.EXPIRY DATE**

EXP.

9.SPECIAL STORAGE CONDITIONS**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

Disposer de dans conformité avec locale exigences.

11.NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

FRAPHARMA

65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt France

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

12.MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

UE/1/16/1136/006

13.BATCH NUMBER

Parcelle

14.GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15.INSTRUCTIONS ON USE****16.INFORMATION IN BRAILLE**

CABOFRA 60mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D code à barre portant le unique identifiant inclus.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PCSNN.N.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

1.NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CABOFRA 20 mg comprimés pelliculés cabozantinib

2.STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque tablette contient du cabozantinib (*S*)-malate équivalent à 20 mg cabozantinib.

3.LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose. Voir brochure pour plus loin information.

4.PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 pelliculé comprimés

5.METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral utiliser.
Lire le emballer dépliant avant utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder hors de le vue et atteindre des enfants.

7.OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

8.EXPIRY DATE

EXP.

9.SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11.NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

FRAPHARMA

65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt France

12.MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

UE/1/16/1136/002

13.BATCH NUMBER

Parcelle

14.GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15.INSTRUCTIONS ON USE****16.INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE LABEL****1.NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CABOFRA 40 mg comprimés pelliculés cabozantinib

2.STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque tablette contient du cabozantinib (*S*)-malate équivalent à 40 mg cabozantinib.

3.LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose. Voir brochure pour plus loin information.

4.PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 pelliculé comprimés

5.METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral utiliser.
Lire le emballer dépliant avant utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder hors de le vue et atteindre des enfants.

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

7.OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8.EXPIRY DATE**

EXP.

9.SPECIAL STORAGE CONDITIONS**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11.NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

FRAPHARMA
65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt France

12.MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

UE/1/16/1136/004

13.BATCH NUMBER

Parcelle

14.GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE LABEL****1.NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CABOFRA 80 mg comprimés pelliculés cabozantinib

2.STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque tablette contient du cabozantinib (*S*)-malate équivalent à 80 mg cabozantinib.

3.LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose. Voir brochure pour plus loin information.

4.PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 pelliculé comprimés

5.METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral utiliser.

Lire le emballer dépliant avant utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder hors de le vue et atteindre de enfants.

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

7.OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8.EXPIRY DATE**

EXP.

9.SPECIAL STORAGE CONDITIONS**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11.NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

FRAPHARMA

65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt France

12.MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

UE/1/16/1136/006

13.BATCH NUMBER

Parcelle

14.GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

B. EMBALLER BROCHURE

Emballer brochure: Information pour le patient**CABOFRA 20 mg comprimés pelliculés CABOFRA 40 mg comprimés pelliculés CABOFRA 80 mg comprimés pelliculés cabozantinib**

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car il contient importante information pour toi.

- Garder ce brochure. Toi peut besoin lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leur signes de maladie sont le pareil que le vôtre.
- Si toi en obtenir côté effets, parler à ton médecin. Ce comprend n'importe lequel possible côté effets pas répertorié dans ce dépliant. Voir section 4.

Quoi est dans ce brochure

1. Quoi CABOFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi vous avez besoin savoir avant tu prends CABOFRA
3. Comment à prendre CABOFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin CABOFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

1. Qu'est-ce que CABOFRA et dans quel cas est-il utilisé ? Quoi CABOFRA est

CABOFRA est un médicament anticancéreux qui contient le principe actif cabozantinib.

C'est utilisé chez l'adulte pour traiter :

- avancé rein cancer appelé avancé cellule rénale carcinome
- cancer du foie lorsqu'un médicament anticancéreux spécifique (sorafenib) n'arrête plus la maladie de progresser.

CABOFRA est également utilisé pour traiter le cancer de la thyroïde différencié localement

avancé ou métastatique, un type de cancer de la glande thyroïde, chez l'adulte avec de l'iode radioactif et des médicaments anticancéreux traitements sont ne s'arrête plus la maladie depuis progresser.

CABOFRA peut être administré en association avec le nivolumab pour le cancer du rein avancé. C'est Il est important que vous lisiez également la notice de nivolumab. Si vous avez des questions à ce sujet médicaments, s'il te plaît demander ton médecin.

Comment CABOFRA travaux

CABOFRA bloque l'action de protéines appelées récepteurs tyrosine kinases (RTK), qui sont impliqués dans la croissance des cellules et le développement de nouveaux vaisseaux sanguins qui les alimentent. Ces les protéines peuvent être présentes en grande quantité dans les cellules cancéreuses et, en bloquant leur action, ce médicament peut ralentir la vitesse de croissance de la tumeur et aider à couper l'apport sanguin au cancer besoins.

2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre CABOFRA

Faire pas prendre CABOFRA

- si vous êtes allergique au cabozantinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans section 6).

Avertissements et précautions

Parler à ton médecin ou pharmacien avant prise CABOFRA si toi:

- avoir haut sang pression
- avez ou avez eu un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou une déchirure dans un sang navire mur
- avoir diarrhée
- avoir un récent histoire de significatif saignement
- avez subi une intervention chirurgicale au cours du mois dernier (ou si une intervention chirurgicale est prévue), y compris dentaire chirurgie
- souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin (par exemple, la maladie de Crohn

- ou la colite ulcéreuse), diverticulite, ou appendicite)
- avoir un histoire récente de sang caillot dans le jambe, accident vasculaire cérébral, ou crise cardiaque
- avez des problèmes de thyroïde. Informez votre médecin si vous vous sentez fatigué plus facilement, si vous avez généralement plus froid que d'autres personnes, ou si votre voix approfondit alors que prendre ce médicament.
- avoir foie ou rein maladie.

Parlez à votre médecin si l'un des ces vous affecter.

Vous pourriez avoir besoin d'un traitement ou votre médecin pourrait décider de modifier votre dose de CABOFRA ou arrêter le traitement tout à fait. Voir également section 4 " *Côté possible effets* ".

Vous devez également informer votre dentiste que vous prenez ce médicament. Il est important que vous pratiquiez bien les soins buccaux pendant le traitement.

Enfants et adolescents

CABOFRA n'est pas recommandé chez les enfants ou les adolescents. Les effets de ce médicament dans les personnes plus jeunes plus de 18 ans ne sont pas connus.

Autres médicaments et CABOFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance. CABOFRA peut en effet affecter la façon dont certains d'autres médicaments fonctionnent. De plus, certains médicaments peuvent affecter le fonctionnement de CABOFRA. Cela pourrait signifier que votre médecin doit modifier la ou les doses que vous prenez. Vous devriez en parler à votre médecin chaque fois que vous prenez, mais en particulier si vous prenez :

- Médicaments contre les champignons, tels que l'itraconazole, le kétoconazole et le posaconazole
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) tels

- que l'érythromycine, la clarithromycine, et rifampicine
- Allergie médicaments tel comme fexofénadine
 - Médicaments à traiter angine de poitrine (douleur thoracique dû à inadéquat fournir à le cœur) tel comme ranolazine
 - Médicaments utilisés à traiter épilepsie ou convulsions tel comme la phénytoïne, la carbamazépine, et phénobarbital
 - Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), parfois utilisées pour traiter dépression ou conditions liées à la dépression telles comme l'anxiété
 - Médicaments utilisés à mince le sang, tel comme la warfarine et dabigatran éxigatran
 - Médicaments pour traiter l'hypertension artérielle ou d'autres maladies cardiaques, tels que l'aliskiren, l'ambrisentan, la digoxine, talinolol, et tolvaptan
 - Médicaments pour diabète, tel comme saxagliptine et sitagliptine
 - Médicaments utilisés à traiter la goutte, tel comme colchicine
 - Médicaments utilisés pour traiter le VIH ou le SIDA, tels que l'émtricitabine, le ritonavir, le maraviroc et emtricitabine
 - Médicaments utilisés pour prévenir le rejet de greffe (ciclosporine) et schémas thérapeutiques à base de ciclosporine dans rhumatoïde arthrite et psoriasis

CABOFRA avec nourriture

Évitez de consommer des produits contenant du pamplemousse aussi longtemps que vous utilisez ce médicament, car ils peuvent augmenter les niveaux de CABOFRA dans ton sang.

Grossesse, allaitement maternel et la fertilité

Évitez de tomber enceinte pendant que vous êtes traité par CABOFRA. Si vous ou votre partenaire pouviez tomber enceinte, utiliser une contraception adéquate pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après le traitement est terminé. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées alors que vous prenez ce médicament (voir également sous Autres médicaments et CABOFRA, ci-dessus).

Informez votre médecin si vous ou votre partenaire tombez enceinte ou envisagez de le devenir pendant que vous êtes enceinte. Être traité avec ce médicament.

Parlez à votre médecin AVANT de prendre ce médicament si vous ou votre partenaire envisagez ou vous envisagez d'avoir un bébé après la fin de votre traitement. Il est possible que votre fertilité soit affectée par le traitement avec ce médicament.

Les femmes prenant ce médicament ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après le traitement est terminé, car le cabozantinib et/ou ses métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel et être nocif pour votre enfant.

Si vous prenez ce médicament en même temps que vous utilisez des contraceptifs oraux, ceux-ci pourraient être inefficaces. Vous devez également utiliser un contraceptif barrière (par exemple un préservatif ou un diaphragme) pendant que vous prenez ce médicament et pour au moins 4 mois après le traitement est terminé.

Conduite et en utilisant Machines

Soyez prudent lorsque vous conduisez ou utilisez des machines. Gardez à l'esprit que le traitement par CABOFRA peut faire sentir fatigué ou faible et peut affecter votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

CABOFRA contient du lactose

Ce médicament contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à quelques sucres, parlez à votre médecin avant de prendre ce médicament.

CABOFRA contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement du « sodium-gratuit ».

3. Comment prendre CABOFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si vous n'êtes pas bien sûr.

Vous devez continuer à prendre ce médicament jusqu'à ce que votre médecin décide d'arrêter votre traitement. Si vous obtenez des effets indésirables graves, votre médecin peut décider de modifier votre dose ou d'arrêter le traitement plus tôt que prévu initialement. Votre médecin vous dira si vous avez besoin d'ajuster votre dose.

CABOFRA doit être pris une fois par jour. La dose habituelle est de 80 mg, mais votre médecin vous le dira. Décidez de la bonne dose pour vous.

Lorsque ce médicament est administré en association avec le nivolumab pour le traitement de l'insuffisance rénale due au cancer, la dose recommandée de CABOFRA est de 40 mg une fois un jour.

Vous ne devez pas prendre CABOFRA avec de la nourriture. Vous ne devez rien manger pendant au moins 2 heures avant et pendant 1 heure après la prise du médicament. Avalez le comprimé avec un grand verre d'eau. Ne pas écraser les comprimés.

Si toi prendre plus que tu devrais

Si vous avez pris plus de ce médicament que ce qui vous a été prescrit, parlez-en à un médecin ou rendez-vous à l'hôpital avec les comprimés et cette brochure droit loin.

Si tu oublier à prendre CABOFRA

- S'il reste encore 12 heures ou plus avant la date prévue de votre prochaine dose, prenez la dose oubliée comme bientôt comme toi souviens-toi. Prendre la prochaine dose à le normal temps.
- Si tu es la prochaine dose est dû dans moins que 12 heures, alors ne prends pas la dose que toi avoir manqué. Prendre tu es la prochaine dose à le normale temps.

Si toi arrêt en utilisant CABOFRA

L'arrêt de votre traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement avec ce médicament sauf si toi avoir discuté ceci avec votre médecin.

Lorsque ce médicament est administré en association avec nivolumab, vous recevrez d'abord nivolumab suivi par CABOFRA.

S'il te plaît référer à le emballer brochure de nivolumab dans commande à comprendre le utiliser de ce médecine. Si toi avoir pas plus loin des questions sur le utiliser de ce médicament, demander votre médecin.

4. Possible côté effets

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Si vous obtenez effets secondaires, votre médecin pourra vous demander de prendre CABOFRA à une dose plus faible. Votre médecin peut également prescrire autre médicaments aider contrôler ton côté effets.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants – vous pourriez avoir besoin urgent médical traitement:

- Symptômes comprenant des douleurs abdominales, des nausées (envie de vomir), des vomissements, de la constipation ou fièvre. Ceux-ci peuvent être les signes d'une perforation gastro-intestinale, un trou qui se développe dans votre l'estomac ou l'intestin, ce qui pourrait mettre la vie en danger. La perforation gastro-intestinale est fréquente (elle peut affecter en haut à 1 dans 10 personnes).
- Saignement sévère ou incontrôlable accompagné de symptômes tels que : vomissements de sang, selles noires, sanglant urine, maux de tête, tousser en haut sang. Il est commun (cela peut affecter jusqu'à 1 dans 10 personnes)
- Sentiment de somnolence, de confusion ou perte de conscience. Cela peut être dû à des problèmes de foie qui sont communs (ils peuvent affecter en haut à 1 dans 10 personnes).
- Gonflement ou essoufflement. Ceux-ci sont très fréquents (ils peuvent affecter plus de 1 personne sur 10). personnes).
- UN blessé ça fait pas guérir. C'est rare (il peut affecter 1 dans 100 personnes)
- Convulsions, maux de tête, confusion ou difficulté à se concentrer. Cela peut être le signe d'une maladie appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES). Le SEPR est rare (cela peut affecter 1 dans 100 personnes).
- Douleur dans la bouche, les dents et/ou la mâchoire, gonflement ou plaies à l'intérieur de la bouche, engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire ou de déchaussement d'une dent. Ceux-ci pourraient être des signes de lésions osseuses dans la mâchoire (ostéonécrose). Il est rare (il peut affecter 1 dans 100 personnes).

Autre côté effets avec CABOFRA seul inclure:

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

- Anémie (faibles taux de globules rouges qui transportent l'oxygène), faibles taux de plaquettes (cellules qui aident le sang à cailler)
- Activité thyroïdienne réduite ; les symptômes peuvent inclure de la fatigue, une prise de poids, de la constipation, des sensations froides et peau sèche
- Diminué appétit, modifié sens de goût
- Diminué montant de magnésium ou potassium dans le sang
- Diminution de la quantité de protéine albumine dans le sang (qui transporte des substances telles que les hormones, médicaments, et enzymes tout au long de ton corps)
- Mal de tête, vertiges
- Haute pression sanguine (hypertension)
- Saignement
- Difficulté à parler, enrouement (dysphonie), toux et essoufflement de la respiration
- Maux d'estomac, y compris diarrhée, nausées, vomissements, constipation, indigestion et douleur abdominale
- Rougeur, gonflement ou douleur dans la bouche ou gorge (stomatite)
- Éruption cutanée parfois avec des ampoules, démangeaison, douleur de la peau ou des semelles des pieds, éruption cutanée
- Douleur dans les bras, mains, jambes ou pieds
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, inflammation de la muqueuse buccale et gastro-intestinale, gonflement des jambes et des bras
- Perte de poids
- Tests anormaux de la fonction hépatique (augmentation des quantités d'enzymes hépatiques aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase)

Commun Effets secondaires (peut affecter en haut à 1 dans 10 personnes)

- Abscesses (collection de pus, avec gonflement et inflammation)
- Faibles niveaux de globules blancs (lequel est important dans la lutte contre l'infection)
- Déshydratation
- Diminué montant de phosphate, sodium et calcium dans le sang
- Augmenté la quantité de potassium dans le sang
- Augmentation de la quantité de déchets bilirubine dans le sang (ce qui peut entraîner la jaunisse/jaunissement de la peau ou des yeux)
- Haute (hyperglycémie) ou faible (hypoglycémie) du sucre dans le sang
- Inflammation des nerfs (provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou une douleur brûlante des bras et des jambes)
- Bruit dans les oreilles (acouphènes)

Cabozantinib 20 mg & Cabozantinib 40 mg & Cabozantinib 80 mg

- Sang caillots dans les veines
- Sang caillots dans le poumons
- Inflammation du pancréas, déchirure douloureuse ou connexion anormale des tissus de votre corps (fistule), reflux gastro-œsophagien (apport d'acide gastrique), hémorroïdes (pieux), sec la bouche et douleur dans la bouche, difficulté à avaler
- Démangeaisons cutanées sévères, alopecie (chute et amincissement des cheveux), peau sèche, acné, changement de couleur des cheveux, épaississement de la peau
- extérieurement, rougeur de la peau
- Muscle spasmes, douleur dans les articulations
- Protéine dans l'urine (vu dans les essais)
- Tests anormaux de la fonction hépatique (augmentation des quantités d'enzymes hépatiques phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transférase dans votre sang)
- Anormale fonction rénale (augmentation des montants de créatinine dans votre sang)
- Augmentation du niveau de l'enzyme qui décompose les graisses (lipase) et de l'enzyme qui les décompose vers le bas amidon (amylase)
- Augmenter le cholestérol ou les triglycérides dans le sang
- Poumon infecté (pneumonie)

Rare côté effets (peut affecter 1 dans 100 personnes)

- Convulsion, accident vasculaire cérébral
- Grave haute pression
- Sang caillots dans les artères
- Diminuer la bile couler depuis le foie
- UN brûlant ou douloureuse sensation dans la langue (glossodynie)
- Cœur attaque
- Caillot/ embolie qui voyage à travers vos artères et devient bloqué
- Poumon effondré avec de l'air emprisonné dans l'espace entre le poumon et la poitrine, provoquant souvent essoufflement de souffle (pneumothorax)

Pas connu (proportion de personnes affecté pas connu)

- Un élargissement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et artère dissection)
- Inflammation du sang dans la peau (cutané vascularite)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés **avec CABOFRA en association avec nivolumab** :

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- Infections de le supérieur respiratoire tract
- Activité thyroïdienne réduite ; les symptômes peuvent inclure de la fatigue, une prise de poids, de la constipation, des sensations froid et peau sèche
- Augmenté thyroïde activité; symptômes peut inclure rapide cœur taux, transpiration et poids perte
- Diminué appétit, modifié sens de goût
- Mal de tête, vertiges
- Haut sang pression (hypertension)
- Difficulté dans Parlant, enrouement (dysphonie), toux et essoufflement de haleine
- Maux d'estomac, y compris diarrhée, nausées, vomissements, indigestion, douleurs abdominales et constipation
- Rougeur, gonflement ou douleur dans le la bouche ou gorge (stomatite)
- Peau éruption cutanée parfois avec des ampoules, démangeaison, douleur de le mains ou semelles de le pieds, éruption cutanée ou grave démangeaison de peau
- Douleur dans les articulations (arthralgie), muscle spasme, faiblesse musculaire et douloureux muscles
- Protéine dans l'urine (vu dans test)
- Sentiment fatigué ou faible, fièvre et œdème (gonflement)
- Tests anormaux de la fonction hépatique (augmentation des quantités d'enzymes hépatiques aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase ou phosphatase alcaline dans votre sang, plus élevées sang les niveaux de le déchet bilirubine)
- Anormal rein fonction essais (augmentation des montants de créatinine dans ton sang)
- Haut (hyperglycémie) ou faible (hypoglycémie) sucre les niveaux dans le sang
- Anémie (faibles taux de globules rouges qui transportent l'oxygène), faibles taux de globules blancs (qui sont importants dans la lutte contre les infections), de faibles niveaux de plaquettes (cellules qui aident le sang à cailloter)
- Une augmentation du niveau de l'enzyme qui décompose les graisses (lipase) et de l'enzyme qui les décompose vers le bas amidon (amylase)
- Diminué montant de phosphate
- Augmenté ou diminué montant de potassium
- Diminué ou augmentation du sang les niveaux de calcium, magnésium, ou sodium
- Diminuer dans corps poids

Commun Effets secondaires (peut affecter en haut à 1 dans 10 personnes)

- Sérieux poumon infection (pneumonie)
- Augmenter dans quelques blanc sang cellules appelé éosinophiles
- Allergique réaction (y compris anaphylactique réaction)
- Diminution de la sécrétion d'hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus reins)
- Déshydratation
- Inflammation des nerfs (provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou une douleur brûlante des bras et jambes)
- Sonnerie dans oreilles (acouphène)
- Sec yeux et flou vision
- Changements dans le rythme ou taux de le battement de coeur, rapide cœur taux
- Sang caillots dans le sang navires
- Inflammation des poumons (pneumonite, caractérisée par de la toux et des difficultés respiratoires), sang caillots dans le poumon, liquide autour des poumons
- Nez saignement
- Inflammation du côlon (colite), bouche sèche, douleur dans la bouche, inflammation de l'estomac (gastrite) et hémorroïdes (pieux)
- Inflammation de le foie (hépatite)
- Peau sèche et rougeur de le peau
- Alopécie (cheveux perte et amincissement), cheveux couleur changement
- Inflammation de le les articulations (arthrite)
- Rein échec (y compris brusque perte de rein fonction)
- Douleur, poitrine douleur
- Augmenter dans triglycéride les niveaux dans le sang
- Augmenter dans cholestérol les niveaux dans le sang

Rare côté effets (peut affecter 1 dans 100 personnes)

- Allergique réactions en rapport à le infusion de la médecine nivolumab
- Inflammation de l'hypophyse située à la base du cerveau (hypophysite), gonflement de la glande thyroïde (thyroïdite)
- Une inflammation temporaire des nerfs qui provoque des douleurs, une faiblesse et une paralysie des extrémités (syndrome de Guillain Barré) ; faiblesse musculaire et fatigue sans atrophie (myasthénique syndrome)

- Inflammation de le cerveau
- Inflammation de le œil (lequel causes douleur et rougeur)
- Inflammation de le cœur muscle
- Caillot/ embolie que voyagé à travers ton artères et devenir bloqué
- Inflammation du pancréas (pancréatite), perforation intestinale, sensation de brûlure ou douloureux dans la langue (glossodynie)
- Peau maladie avec épaissi correctifs de rouge peau, souvent avec argenté Balance (psoriasis)
- Urticaire (qui démange éruption cutanée)
- Sensibilité musculaire ou faiblesse, non provoquée par l'exercice (myopathie), lésions osseuses de la mâchoire, douloureux larme ou anormal connexion de le tissus dans votre corps (fistule)
- Inflammation de le rein
- Poumon effondré avec de l'air emprisonné dans l'espace entre le poumon et la poitrine, provoquant souvent essoufflement de souffle (pneumothorax)

Pas connu (proportion de personnes affecté pas connu)

- Inflammation de le sang navires dans le peau (cutané vascularite)
- Progressive destruction et perte de intrahépatique bile conduits et jaunisse

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non répertorié dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration, énumérées à l'Annexe V. En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment à la boutique CABOFRA

Garder ce médicament hors de la vue et portée de enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. Le expiration la date fait référence à le dernier jour de ça mois.

Ce médecine ne fait pas exiger n'importe lequel stockage spécial conditions.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment lancer loin médicaments vous ne plus utiliser. Ces mesures volonté aide protéger le environnement.