

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
CABOMETYX 60 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 20 mg Cabozantinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 15,54 mg Lactose.

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 40 mg Cabozantinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 31,07 mg Lactose.

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 60 mg Cabozantinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 46,61 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten

Die Tabletten sind gelb, rund, ohne Bruchkerbe und tragen die Prägung „XL“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite der Tablette.

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten

Die Tabletten sind gelb, dreieckig, ohne Bruchkerbe und tragen die Prägung „XL“ auf der einen und „40“ auf der anderen Seite der Tablette.

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten

Die Tabletten sind gelb, oval, ohne Bruchkerbe und tragen die Prägung „XL“ auf der einen und „60“ auf der anderen Seite der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell carcinoma*, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

Dosierung

CABOMETYX (Cabozantinib) Tabletten und COMETRIQ (Cabozantinib) Kapseln sind nicht bioäquivalent und sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 5.2). Wenn ein Patient von Cabozantinib-Kapseln auf Cabozantinib-Tabletten umsteigen muss, sollte der Patient mit einer CABOMETYX-Dosis, die 60 mg nicht übersteigt, weiterbehandelt werden, oder mit der aktuellen COMETRIQ-Dosis (je nachdem, welche niedriger ist).

Die empfohlene Dosis CABOMETYX beträgt 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der CABOMETYX-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Tabelle 1). Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich. Dosisunterbrechungen werden zur Beherrschung von Toxizitäten des Grades 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten des Grades 2 empfohlen. Dosisreduktionen werden bei Ereignissen empfohlen, die im Fall ihres Fortbestehens zu einem schwerwiegenden oder nicht tolerierbaren Zustand führen würden.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, soll die versäumte Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur Einnahme der nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt.

Tabelle 1: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen

Nebenwirkung und Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Grad-1- und Grad-2-Nebenwirkungen, die tolerierbar und leicht zu kontrollieren sind.	Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich. Die Einleitung supportiver Maßnahmen, falls indiziert, sollte erwogen werden.
Grad-2-Nebenwirkungen, die nicht tolerierbar sind und mit Dosisreduktion oder supportiven Maßnahmen nicht kontrolliert werden können.	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis sollte erwogen werden.
Grad-3-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen.
Grad-4-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen. Angemessene medizinische Versorgung anweisen. Wenn die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, CABOMETYX dauerhaft absetzen.

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Begleitmedikation

Begleitmedikationen, bei denen es sich um starke CYP3A4-Inhibitoren handelt, sind mit Vorsicht anzuwenden. Die begleitende Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Wahl einer alternativen Begleitmedikation ohne oder mit einem nur minimalen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen.

Ethnie

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit der Anwendung von Cabozantinib bei nicht weißhätigen Patienten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cabozantinib sollte bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die empfohlene Dosis 40 mg einmal täglich. Patienten sollten hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht werden und bei Bedarf sollte eine Dosisanpassung oder eine Therapieunterbrechung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer

eingeschränkter Leberfunktion empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind.

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor. Daher können keine spezifischen Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

CABOMETYX ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von CABOMETYX nichts zu essen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die meisten Ereignisse können früh im Verlauf der Behandlung auftreten, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Zu den Ereignissen, die im Allgemeinen früh auftreten, gehören Hypokalzämie, Hypokalämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmo-plantare Erythrodyästhesie (PPES), Proteinurie und gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund einer Nebenwirkung traten bei 59,8 % bzw. 70 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der zulassungsrelevanten klinischen Studie auf. Bei 19,3 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag bei 55 Tagen, und bis zur ersten Therapieunterbrechung dauerte es 38 Tage.

Perforationen und Fisteln

Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis, Divertikulitis oder Appendizitis) leiden, bei denen der Tumor den Gastrointestinal (GI)-Trakt infiltriert hat, oder die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen), sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln, inklusive Abszesse, überwacht werden. Anhaltende bzw. wiederkehrende Diarrhö während der Behandlung kann ein Risikofaktor für die Entstehung von Analfisteln sein. Cabozantinib sollte bei Patienten mit einer Magen-Darm-Perforation oder Fistel, die nicht angemessen behandelt werden kann, abgesetzt werden.

Thromboembolische Ereignisse

Unter Cabozantinib wurden venöse Thromboembolien, inklusive Lungenembolie, und arterielle Thromboembolien beobachtet. Cabozantinib sollte daher bei Patienten mit einem Risiko für Thromboembolien oder entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt oder eine andere klinisch signifikante arterielle thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Blutungen

Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen beobachtet. Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Blutungen müssen vor Einleitung der Behandlung mit Cabozantinib sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten, die schwere Blutungen haben oder ein Risiko dafür aufweisen, soll Cabozantinib nicht angewendet werden.

Wundheilungsstörungen

Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff, inklusive zahnärztlicher Eingriffe, beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation sollte sich auf die klinische Beurteilung zur angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.

Hypertonie

Unter Cabozantinib wurde Hypertonie beobachtet. Der Blutdruck sollte vor Beginn der Behandlung gut eingestellt sein. Während der Behandlung mit Cabozantinib sollten alle Patienten auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. Bei schwerer und trotz Antihypertensiva-Therapie persistierender Hypertonie sollte die Cabozantinib-Dosis reduziert werden.

Bei schwerer Hypertonie, die trotz Antihypertensiva-Therapie und Reduktion der Cabozantinib-Dosis fortbesteht, sollte Cabozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.

Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodyssästhesie-Syndrom (PPES) beobachtet. Bei Auftreten eines schweren PPES sollte eine Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie in Erwägung gezogen werden. Sobald das PPES auf Grad 1 abgeklungen ist, sollte die Cabozantinib-Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Proteinurie

Unter Cabozantinib wurde Proteinurie beobachtet. Der Urin sollte während der Cabozantinib-Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom entwickeln, sollte Cabozantinib abgesetzt werden.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom

Das reversible posteriore Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), auch bekannt unter der Bezeichnung posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit multiplen Symptomen, einschließlich Krampfanfälle, Kopfschmerzen, visuelle Störungen, Verwirrung oder veränderte Mentalfunktion, in Betracht gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit RPLS abgesetzt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Cabozantinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Antiarrhythmika einnehmen oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen.

CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol führte zu einem Anstieg des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Deshalb sollte die Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren mit Cabozantinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assaysystem mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu\text{M}$), aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten. Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb vor der Anwendung eines P-gp-Substrats (wie z.B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Einnahme von Cabozantinib gewarnt werden (siehe Abschnitt 4.5).

MRP2-Inhibitoren

Die Gabe von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentration führen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von MRP2-Inhibitoren (wie z. B. Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin) mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Warnhinweis bezogen auf sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekte anderer Arzneimittel auf Cabozantinib

CYP3A4 Inhibitoren und Induktoren

Die Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol (400 mg täglich über 27 Tage) an gesunde Probanden senkte die Cabozantinib-Clearance (um 29 %) und erhöhte die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC) nach einer Einzeldosis um 38 %. Deshalb muss bei der gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft) vorsichtig vorgegangen werden.

Die Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 31 Tage) an gesunde Probanden erhöhte die Cabozantinib-Clearance (4,3-fach) und senkte die Cabozantinib-Exposition im Plasma (AUC) nach Gabe einer Einzeldosis um 77 %. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzlichen Präparaten mit Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte deshalb vermieden werden.

Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts

Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpenhemmers (PPI) Esomeprazol (40 mg täglich über 6 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 100 mg Cabozantinib bei gesunden freiwilligen Probanden führte zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC). Eine Dosisanpassung ist daher nicht angezeigt, wenn Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts (wie z. B. PPI, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida) gleichzeitig mit Cabozantinib angewendet werden.

MRP2-Inhibitoren

In-vitro-Daten zeigen, dass Cabozantinib ein Substrat von MRP2 ist. Daher kann die Anwendung von MRP2-Inhibitoren zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen.

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen wie Cholestyramin und Cholestagel können zu Wechselwirkungen mit Cabozantinib führen und die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, sodass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Bedeutung dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt.

Effekt von Cabozantinib auf andere Arzneimittel

Die Wirkung von Cabozantinib auf die Pharmakokinetik von kontrazeptiven Steroiden wurde nicht untersucht. Da nicht gewährleistet werden kann, dass die kontrazeptive Wirkung unbeeinflusst bleibt, wird die Anwendung einer zusätzlichen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, empfohlen.

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assay-System mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten. Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb zur Vorsicht geraten werden bei der Einnahme eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Anwendung von Cabozantinib.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Cabozantinib eine Schwangerschaft vermeiden müssen. Partnerinnen von männlichen Patienten, die mit Cabozantinib behandelt werden, müssen ebenfalls eine Schwangerschaft verhüten. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Da orale Kontrazeptiva wahrscheinlich nicht ausreichend sicher wirksam sind, sollten sie zusammen mit einer anderen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine Studien über die Anwendung von Cabozantinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben embryo-fetale und teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. CABOMETRYX darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cabozantinib und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Fertilität

Über die Auswirkung auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage von präklinischen Studienergebnissen ist eine Beeinträchtigung der Fertilität von Mann und Frau durch die Behandlung mit Cabozantinib wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.3). Sowohl Männern als auch Frauen sollte eine Beratung empfohlen werden. Vor Beginn der Behandlung ist eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cabozantinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Cabozantinib ist mit Nebenwirkungen wie Erschöpfung und Schwäche assoziiert. Daher wird beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung mit Cabozantinib sind abdominale Schmerzen (3 %), Pleuraerguss (3 %), Diarrhö (2 %) und Übelkeit (2 %). Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mindestens 25 % der Patienten auftraten) umfassten Diarrhö (74 %), Müdigkeit (56 %), Übelkeit (50 %), Appetitabnahme (46 %), palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES) (42 %), Hypertonie (37 %), Erbrechen (32 %), Gewichtsabnahme (31 %) und Obstipation (25 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 2: Unter der Behandlung mit Cabozantinib berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Abszess	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie		
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme, Hypophosphatämie, Hypoalbuminämie, Hypomagnesämie, Hyponaträmie, Hypokalämie, Hyperkalämie, Hypokalzämie, Hyperbilirubinämie	Dehydratation	
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel		Krämpfe
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Lungenembolie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie, Dyspnoe, Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Obstipation, abdominale Schmerzen, Dyspepsie	Abdominale Oberbauch-Schmerzen, gastroösophagealer Reflux, Hämorrhoiden	Analfisteln, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatische Hepatitis

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Hautausschlag, trockene Haut	Pruritus, Alopezie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Arthralgie		Kieferosteonekrose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie	Periphere Ödeme	
Untersuchungen	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Kreatinin erhöht, Triglyzeride erhöht, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Amylase erhöht, Cholesterinspiegel im Blut erhöht, Lipase erhöht		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgende Ereignisse basieren auf Daten von Patienten, die einmal täglich 60 mg CABOMETYX in der zulassungsrelevanten RCC-Studie erhielten (Abschnitt 5.1).

Gastrointestinale (GI) Perforation

GI-Perforationen wurden bei 0,9 % der mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten (3/331) berichtet. Die Ereignisse waren Grad 2 oder 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 10,0 Wochen. Perforationen mit tödlichem Ausgang sind unter Cabozantinib im klinischen Programm aufgetreten.

Fisteln

Fisteln wurden bei 1,2 % (4/331) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet, inklusive Analfisteln bei 0,6 % (2/331) der mit Cabozantinib behandelten Patienten. Mit Ausnahme eines Grad-3-Ereignisses handelte es sich um Grad-2-Ereignisse. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 30,3 Wochen.

Blutung

Die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad ≥ 3) betrug 2,1 % bei den mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten (7/331). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 20,9 Wochen. Im klinischen Programm mit Cabozantinib sind Blutungen mit tödlichem Verlauf aufgetreten.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Es wurde kein Fall von RPLS in dieser Studie berichtet, hingegen wurde RPLS in anderen klinischen Studien berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit Cabozantinib und mögliche Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollten Cabozantinib ausgesetzt und supportive Maßnahmen eingeleitet werden. Die Stoffwechselfparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder klinisch angemessen kontrolliert werden, um mögliche Hinweise auf Veränderungen beurteilen zu können. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor, ATC-Code: L01XE26

Wirkmechanismus

Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)- und VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie den GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2.

Pharmakodynamische Wirkungen

Cabozantinib führte dosisabhängig in einem breiten Spektrum präklinischer Tumormodelle zu einer Hemmung des Tumorwachstums, zu einer Tumorregression und/oder einer Hemmung der Metastasenbildung.

Kardiale Elektrophysiologie

Ein Anstieg des korrigierten QT-Intervalls nach Fridericia (QTcF) um 10-15 ms gegenüber dem Ausgangswert am Tag 29 (aber nicht am Tag 1) nach Beginn der Cabozantinib-Behandlung (mit einer Dosis von 140 mg täglich) wurde in einer kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom beobachtet. Diese Wirkung war nicht mit einer Veränderung der kardialen Wellenformmorphologie oder neuen Rhythmen assoziiert. Keiner der in dieser Studie mit Cabozantinib behandelten Patienten hatte ein QTcF >500 ms, das gilt auch für die mit Cabozantinib (60-mg-Dosis) behandelten Patienten der RCC-Studie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Daten beim Nierenzellkarzinom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-3-Studie untersucht. Patienten (N=658), die ein fortgeschrittenes RCC mit einer Klarzellkomponente aufwiesen und die zuvor mindestens einen VEGF-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor (VEGFR TKI) erhalten hatten, wurden randomisiert (1:1) mit CABOMETYX (N=330) oder Everolimus (N=328) behandelt. Die Patienten konnten schon andere Vortherapien, einschließlich Zytokinen und Antikörper, die gegen VEGF oder den „Programmed-Death-1“ (PD-1)-Rezeptor bzw. seine Liganden gerichtet sind, erhalten haben. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen waren zugelassen. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde verblindet von einem unabhängigen radiologischen Expertengremium ausgewertet; die primäre Analyse wurde nach den ersten 375 randomisierten Patienten durchgeführt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten die objektive Ansprechrates (ORR) und das Gesamtüberleben (OS). Tumorbewertungen wurden alle 8 Wochen für die ersten 12 Monate durchgeführt, im weiteren Verlauf alle 12 Wochen.

Die Ausgangswerte bezüglich Demographie und Krankheitsmerkmale waren zwischen den CABOMETYX- und Everolimus-Armen ähnlich. In der Mehrzahl waren die Patienten männlich (75 %) mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren. 71 % erhielten nur eine VEGFR-TKI-Vortherapie; 41 % der Patienten erhielten Sunitinib als einzige VEGFR-TKI-Vortherapie. Gemäß der Prognose-Risikofaktoren des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) wiesen 46 % eine günstige (0 Risikofaktoren), 42 % eine mittlere (1 Risikofaktor) und 13 % eine schlechte (2 oder 3 Risikofaktoren) Prognose auf. Bei 54 % der Patienten lagen Metastasen in 3 oder mehr Organen vor, darunter Lunge (63 %), Lymphknoten (62 %), Leber (29 %) und Knochen (22 %). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 7,6 Monate (Bereich: 0,3 - 20,5) für Patienten, die CABOMETYX und 4,4 Monate (Bereich: 0,21 - 18,9) für Patienten, die Everolimus erhielten.

Das PFS für CABOMETYX wies eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Everolimus (Abbildung 1 und Tabelle 3) auf. Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse wurde eine geplante Zwischenanalyse zum OS durchgeführt; bei dieser wurde die Grenze zur statistischen Signifikanz (HR=0,68 [0,51, 0,90], p=0,006) noch nicht erreicht. In einer nachfolgenden ungeplanten Zwischenanalyse zum OS wurde im Vergleich zu Everolimus für die mit CABOMETYX randomisiert behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen (Median: 21,4 Monate gegenüber 16,5 Monate; HR=0,66 [0,53, 0,83], p=0,0003; Abbildung 2).

Explorative Analysen zu PFS und OS zeigten in der ITT Population ebenfalls im Vergleich zu Everolimus durchgehend Ergebnisse zu Gunsten von CABOMETYX über unterschiedliche Subgruppen hinweg, gemäß Alter (<65 vs. ≥65), Geschlecht, MSKCC-Risikogruppe (günstig, mittel, schlecht), ECOG-Status (0 vs. 1), Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr), MET-Tumorstatus (hoch vs. niedrig vs. unbekannt), Knochenmetastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden), viszerale Metastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden), viszerale und Knochenmetastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden), Anzahl der Vortherapien mit VEGFR-TKI (1 vs. ≥2) und Dauer der ersten VEGFR-TKI-Vortherapie (≤6 Monate vs. >6 Monate).

Die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrates sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben, bewertet von einem unabhängigen radiologischen Expertengremium (für die ersten 375 Patienten nach Randomisierung)

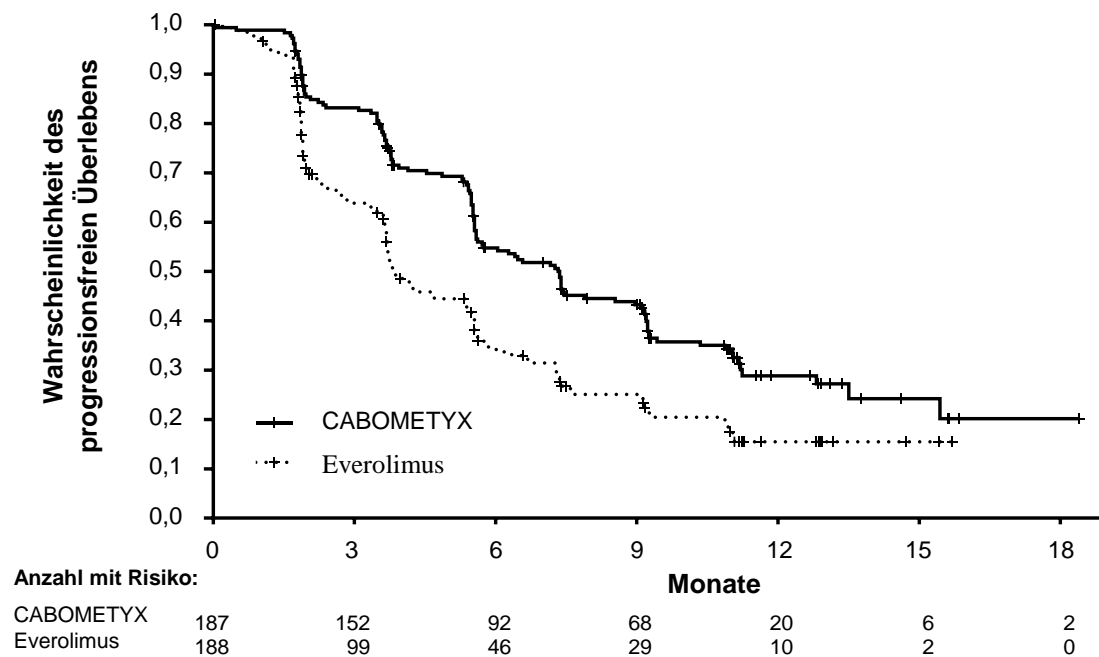


Tabelle 3: Zusammenfassung der PFS-Beurteilung gemäß dem unabhängigen radiologischen Expertengremium

Endpunkt	Primäre PFS-Analysen-Population		Intent-to-Treat-Population	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N=187	N=188	N=330	N=328
Medianes PFS (95 % KI), Monate	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
HR (95 % KI), p-Wert ¹	0,58 (0,45; 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p<0,0001	

¹stratifizierter Log-Rank-Test

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben

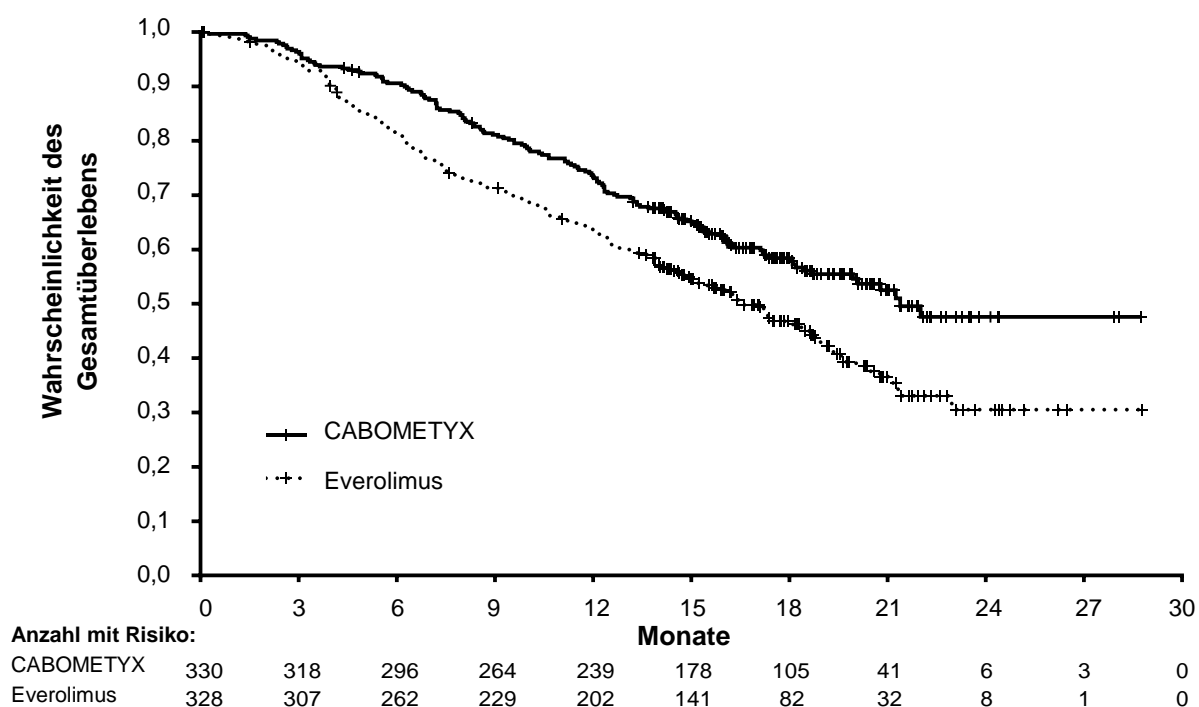


Tabelle 4: Zusammenfassung der ORR-Bewertung gemäß dem unabhängigen radiologischen Expertengremium (IRC) und gemäß Prüfarzt

Endpunkt	Primäre ORR Analyse (IRC) Intent-to-Treat-Population		ORR Prüfarzt-Analyse Intent-to-Treat-Population	
	CABOMETYX N=330	Everolimus N=328	CABOMETYX N=330	Everolimus N=328
ORR (nur partielles Ansprechen) (95 % KI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-Wert ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Partielles Ansprechen	17 %	3 %	24 %	4 %
Mediane Zeit bis erstes Ansprechen, Monate (95 % KI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabile Erkrankung als bestes Ansprechen	65 %	62 %	63 %	63 %
Fortschreiten der Erkrankung als bestes Ansprechen	12 %	27 %	9 %	27 %

¹Chi-Quadrat-Test

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CABOMETYX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Nieren- und Nierenbeckenkarzinomen (ausgenommen Nephroblastom, Nephroblastomatose, Klarzellsarkom, mesoblastisches Nephrom, Nierenmarkkarzinom und rhabdoider Tumor der Niere) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Cabozantinib treten maximale Cabozantinib-Plasmakonzentrationen 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile zeigen einen zweiten Resorptionsgipfel ungefähr 24 Stunden nach der Einnahme, was darauf schließen lässt, dass Cabozantinib möglicherweise einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt.

Bei wiederholter täglicher Gabe von 140 mg Cabozantinib über 19 Tage akkumuliert Cabozantinib im Mittel auf das etwa 4- bis 5-Fache (auf Basis der AUC) im Vergleich zur Gabe einer Einzeldosis. Der Steady-State ist etwa am Tag 15 erreicht.

Der Verzehr einer sehr fetthaltigen Mahlzeit führte bei gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 140 mg Cabozantinib oral erhalten hatten, zu einem moderaten Anstieg der C_{max} und der AUC-Werte (41 % bzw. 57 %) im Vergleich zum nüchternen Zustand. Es liegen keine Informationen über den genauen Einfluss einer Mahlzeit vor, wenn diese 1 Stunde nach Gabe von Cabozantinib verzehrt wird.

Es konnte keine Bioäquivalenz zwischen der Cabozantinib Kapsel- und der Tablettenformulierung nach Gabe einer Einzeldosis von 140 mg bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Ein Anstieg um 19 % wurde für C_{max} bei der Tablettenformulierung (CABOMETYX) im Vergleich zur Kapselformulierung (COMETRIQ) beobachtet. Der Unterschied in der AUC lag unter 10 % zwischen der Cabozantinib Tabletten (CABOMETYX)- und Kapsel (COMETRIQ)-Formulierung.

Verteilung

Cabozantinib bindet in hohem Maße an menschliche Plasmaproteine mit einer *in-vitro*-Plasmaproteinbindung von $\geq 99,7\%$. Das auf der Grundlage eines populationspharmakokinetischen (PK) Modells ermittelte Verteilungsvolumen (V_z) beträgt ungefähr 319 l (SE: $\pm 2,7\%$). Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion war die Proteinbindung nicht verändert.

Biotransformation

Cabozantinib wurde *in vivo* metabolisiert. Mit einer Plasmaexposition (AUC) von jeweils mehr als 10 % der Muttersubstanz waren vier Metaboliten nachweisbar: XL184-N-Oxid, XL184-Amid-Spaltungsprodukt, XL184-Monohydroxysulfat und das Sulfat eines 6-Desmethylamid-Spaltungsprodukts. Die zwei nicht konjugierten Metaboliten (XL184-N-Oxid und XL184-Amid-Spaltungsprodukt), die $<1\%$ der inhibitorischen Potenz der Muttersubstanz Cabozantinib auf die Ziel-Kinase besitzen, machen jeweils $<10\%$ der gesamten arzneimittelbedingten Plasmaexposition aus.

Cabozantinib ist ein Substrat für den CYP3A4-Metabolismus *in vitro*, da ein neutralisierender Antikörper gegen CYP3A4 die Bildung des Metaboliten XL184 N-Oxid in einer NADPH katalysierten humanen Lebermikrosomen (HLM)-Inkubation um $>80\%$ hemmte. Im Gegensatz dazu hatten neutralisierende Antikörper gegen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1 keine Wirkung auf die Bildung von Cabozantinib-Metaboliten. Ein neutralisierender Antikörper gegen CYP2C9 zeigte nur eine minimale Wirkung auf die Metabolitenbildung von Cabozantinib (d. h. eine Reduktion um $<20\%$).

Elimination

In einer Populations-PK-Analyse zu Cabozantinib mit Daten von 318 RCC-Patienten und 63 gesunden Probanden lag die terminale Plasmahalbwertszeit von Cabozantinib nach oraler Gabe von Dosen von 60 mg, 40 mg und 20 mg bei etwa 99 Stunden. Die mittlere Clearance (CL/F) im Steady-State wurde auf ungefähr 2,2 l/h geschätzt. Innerhalb eines 48-tägigen Probenzeitraums nach Gabe einer Einzeldosis von ¹⁴C-Cabozantinib wurden bei gesunden Probanden etwa 81 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität festgestellt, und zwar 54 % im Fäzes und 27 % im Urin.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Aus den Ergebnissen einer Studie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geht hervor, dass die Verhältnisse der geometrischen Kleinstquadrat-Mittelwerte für Cabozantinib im Plasma für C_{max} und AUC_{0-inf} um 19 % bzw. 30 % höher waren für Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (90 %-KI für C_{max} 91,60 % bis 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % bis 171,26 %) bzw. 2 % und 6-7 % höher (90 %-KI für C_{max} 78,64 % bis 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % bis 140,11 %) für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion, verglichen mit nierengesunden Patienten. Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht in Studien untersucht.

Leberinsuffizienz

Die Ergebnisse einer Studie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion lassen darauf schließen, dass die Exposition (AUC_{0-inf}) bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion um 81 % bzw. 63 % anstieg (90 %-KI für AUC_{0-inf} : 121,44 % bis 270,34 % bei leicht und 107,37 % bis 246,67 % bei mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion). Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht untersucht.

Ethnie

Eine Populations-PK-Analyse ergab keine klinisch relevanten PK-Unterschiede für Cabozantinib in Bezug auf die ethnische Abstammung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung über eine Dauer von bis zu 6 Monaten, die an Ratten und Hunden durchgeführt wurden, waren die Zielorgane für die Toxizität der GI-Trakt, das Knochenmark, Lymphgewebe, die Nieren und das Nebennierengewebe sowie der Reproduktionstrakt. Der NOAEL (no observed adverse effect level) für diese Befunde lag unter der klinischen Exposition in der vorgesehenen therapeutischen Dosis.

Cabozantinib zeigte in einer Standardbatterie von Genotoxizitätsassays kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Cabozantinib war in rasH2-Mausmodellen bei einer Exposition, die etwas über der beabsichtigten humantherapeutischen Exposition lag, nicht kanzerogen.

Fertilitätsstudien an Ratten zeigten eine Abnahme der männlichen und weiblichen Fertilität. Darüber hinaus wurde bei männlichen Hunden unterhalb der klinischen Exposition in der vorgesehenen therapeutischen Dosis eine Hypospermatogenese beobachtet.

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Bei Ratten führte Cabozantinib zu Postimplantationsverlust, fetalem Ödem, Gaumen-/Lippenspalten, dermalen Aplasie und geknicktem oder rudimentärem Schwanz. Bei den Kaninchen verursachte Cabozantinib fetale Weichgewebeveränderungen (reduzierte Milzgröße, kleine oder fehlende Lungenzwischenlappen) sowie eine erhöhte Inzidenz aller Missbildungen unter den Feten. Der NOAEL für die embryo-fetale Toxizität und die teratogenen Befunde lag unter der klinischen Exposition des Menschen im vorgesehenen therapeutischen Dosisbereich.

Juvenile Ratten (vergleichbar mit einer pädiatrischen Population älter als 2 Jahre) zeigten nach Gabe von Cabozantinib erhöhte Leukozytenparameter, eine verminderte Hämatopoese, ein im Pubertätsstadium befindliches/unausgereiftes Fortpflanzungssystem bei weiblichen Tieren (ohne verzögerte Öffnung der Vagina), Zahnfehlstellungen, einen verringerten Knochenmineralgehalt und verminderte Knochendichte, Leberpigmentierung und Lymphknotenhyperplasie. Die Befunde an Uterus/Eierstöcken sowie die verminderte Hämatopoese waren reversibel, die veränderten Knochenparameter und die Leberpigmentierung nicht. Juvenile Ratten (vergleichbar mit einer pädiatrischen Population <2 Jahre) zeigten ähnliche behandlungsbedingte Befunde, schienen aber im vergleichbarem Dosisbereich sensitiver für die Cabozantinib-bedingte Toxizität zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tabletteninhalt

Mikrokristalline Cellulose
Lactose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose 2910
Titandioxid (E171)
Triacetin
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE-Blisterpackung mit Durchdrück-Aluminiumfolie, die 7 Filmtabletten enthält. Jeder Umkarton enthält 4 Blisterpackungen mit insgesamt 28 Filmtabletten.

HDPE-Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen und drei Silicagel-Trocknungsmittel-Behälter. Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANKREICH

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um Klarheit bezüglich des Überlebensvorteils von Cabozantinib gegenüber Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und progredientem Verlauf nach VEGFR-TKI-Therapie zu erhalten, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finale OS-Analyse für XL184-308 - eine randomisiert und kontrolliert durchgeführte Phase-3-Studie zur Untersuchung von Cabozantinib (XL184) vs. Everolimus bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und progredientem Verlauf nach vorangegangener VEGFR-TKI-Therapie - einreichen.	September 2017

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 20 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CABOMETYX 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
Cabozantinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 40 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CABOMETYX 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
Cabozantinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 60 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CABOMETYX 60 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten
Cabozantinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHEN-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 20 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1136/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHEN-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 40 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1136/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHEN-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 60 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1136/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten **CABOMETYX 40 mg Filmtabletten** **CABOMETYX 60 mg Filmtabletten** Cabozantinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CABOMETYX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CABOMETYX beachten?
3. Wie ist CABOMETYX einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CABOMETYX aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CABOMETYX und wofür wird es angewendet?

Was CABOMETYX ist

CABOMETYX ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Cabozantinib enthält. Es wird bei Erwachsenen nach vorangegangener Therapie zur Behandlung fortgeschrittener Stadien einer bestimmten Art von Nierenkrebs, dem Nierenzellkarzinom, eingesetzt.

Wie CABOMETYX wirkt

CABOMETYX blockiert die Wirkung von Proteinen, sogenannten Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTKs), die am Zellwachstum und der Entwicklung neuer zellversorgender Blutgefäße beteiligt sind. Diese Proteine können in hoher Anzahl in Krebszellen vorhanden sein; indem ihre Wirkung blockiert wird, kann CABOMETYX die Tumor-Wachstumsrate verlangsamen und helfen, die Blutversorgung, auf die der Krebs angewiesen ist, zu unterbinden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CABOMETYX beachten?

CABOMETYX darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Cabozantinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie CABOMETYX einnehmen, wenn Sie:

- an Bluthochdruck leiden
- Durchfall haben
- in letzter Zeit starke Blutungen hatten
- innerhalb des letzten Monats operiert worden sind (oder wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist), inklusive zahnärztlicher Eingriffe
- an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, ulzeröse Kolitis, Divertikulitis oder Blinddarmentzündung) leiden
- vor kurzem ein Blutgerinnsel im Bein, einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten
- an Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leiden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der genannten Fälle auf Sie zutrifft. Möglicherweise benötigen Sie deshalb eine Behandlung. Oder Ihr Arzt beschließt, Ihre Dosis CABOMETYX zu ändern oder die Behandlung insgesamt zu beenden. Siehe auch Abschnitt 4 „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“.

Kinder und Jugendliche

CABOMETYX wird nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen empfohlen. Die Wirkungen von CABOMETYX bei Personen unter 18 Jahren sind nicht bekannt.

Einnahme von CABOMETYX zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch, wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist notwendig, weil CABOMETYX die Wirkung bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Andererseits können manche andere Arzneimittel auch die Wirkung von CABOMETYX beeinflussen. Dies könnte bedeuten, dass Ihr Arzt die Dosis oder Dosen, die Sie einnehmen, ändern muss. Sie sollten Ihren Arzt über jedes Arzneimittel informieren, insbesondere, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen, wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol und Posaconazol
- Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (Antibiotika) wie Erythromycin, Clarithromycin und Rifampicin
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien wie Fexofenadin und Ranolazin
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie oder Krampfanfällen wie Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital
- Pflanzliche Zubereitungen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), die manchmal zur Behandlung von Depression oder mit Depression zusammenhängenden Zuständen wie Angst angewendet werden
- Arzneimittel zur Blutverdünnung wie Warfarin
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder anderen Herzerkrankungen wie Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Talinolol und Tolvaptan
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes wie Saxagliptin und Sitagliptin
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht wie Colchicin
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV oder AIDS wie Efavirenz, Ritonavir, Maraviroc und Emtricitabin
- Arzneimittel zur Prävention von Transplantatabstoßungen (Cyclosporin) und Cyclosporin-basierten Regimen bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis

Empfängnisverhütungsmittel zum Einnehmen

Wenn Sie während der Behandlung mit CABOMETYX Empfängnisverhütungsmittel einnehmen, können Empfängnisverhütungsmittel zum Einnehmen eventuell unwirksam werden. Sie sollten

deshalb während der Behandlung mit CABOMETYX sowie für mindestens 4 Monate nach dem Abschluss der Behandlung zusätzlich eine empfängnisverhütende Barriere­methode (z. B. ein Kondom oder ein Diaphragma) anwenden.

Einnahme von CABOMETYX zusammen mit Nahrungsmitteln

Sie sollten CABOMETYX nicht zusammen mit Nahrung einnehmen. Sie sollten mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von CABOMETYX sowie für 1 Stunde nach der Einnahme des Arzneimittels nichts essen. Meiden Sie den Verzehr von Produkten, die Grapefruit enthalten für die gesamte Dauer der Behandlung mit diesem Arzneimittel, da diese die CABOMETYX-Konzentration in Ihrem Blut erhöhen können.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Eine Schwangerschaft ist während der Behandlung mit CABOMETYX zu vermeiden. Wenn Sie oder Ihre Partnerin schwanger werden könnten, wenden Sie während der Behandlung sowie für mindestens 4 Monate nach dem Abschluss der Behandlung eine angemessene Empfängnisverhütungsmethode an. Fragen Sie Ihren Arzt, welche Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung mit CABOMETYX geeignet sind (siehe auch weiter vorne unter „Einnahme von CABOMETYX zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Partnerin während der Behandlung mit CABOMETYX schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen.

Sprechen Sie VOR der Einnahme von CABOMETYX mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihre Partnerin erwägen, nach Abschluss der Behandlung ein Kind zu zeugen oder dies planen. Es besteht die Möglichkeit, dass Ihre Fruchtbarkeit durch die Behandlung mit CABOMETYX beeinträchtigt wird.

Frauen, die CABOMETYX einnehmen, sollten während der Behandlung sowie für einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten nach dem Abschluss der Behandlung nicht stillen. Cabozantinib und/oder seine Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden und das Kind schädigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten. Bedenken Sie, dass Sie sich unter der Behandlung mit CABOMETYX müde oder geschwächt fühlen können und Ihre Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein kann.

CABOMETYX enthält Lactose

CABOMETYX enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie CABOMETYX erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist CABOMETYX einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollten dieses Arzneimittel so lange einnehmen, bis der Arzt entscheidet, Ihre Behandlung zu beenden. Wenn Sie schwere Nebenwirkungen bekommen, kann der Arzt Ihre Dosis anpassen oder die Behandlung früher als ursprünglich geplant beenden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.

CABOMETYX sollte einmal täglich eingenommen werden. Üblicherweise ist die Dosis 60 mg. Ihr Arzt entscheidet darüber, welche Dosis für Sie die richtige ist.

CABOMETYX darf **nicht** mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie dürfen mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von CABOMETYX sowie für 1 Stunde nach der Einnahme des Arzneimittels nichts essen. Schlucken Sie die Tablette mit einem vollen Glas Wasser. Sie dürfen die Tablette nicht zerdrücken.

Wenn Sie eine größere Menge von CABOMETYX eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge CABOMETYX eingenommen haben, als Sie angewiesen wurden, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf und nehmen Sie die Tabletten und diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie die Einnahme von CABOMETYX vergessen haben

- Wenn bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis noch ein Zeitraum von 12 Stunden oder mehr besteht, nehmen Sie die versäumte Dosis ein, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wieder zur üblichen Zeit ein.
- Ist der Zeitraum bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis kürzer als 12 Stunden, nehmen Sie die versäumte Dosis nicht mehr ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, kann Ihr Arzt Ihnen ggf. empfehlen, eine niedrigere Dosis CABOMETYX einzunehmen. Ihr Arzt kann Ihnen aber auch andere Arzneimittel verschreiben, mit denen sich Ihre Nebenwirkungen kontrollieren lassen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen - Sie brauchen unter Umständen dringend eine medizinische Behandlung:

- Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit (Brechreiz), Erbrechen, Verstopfung oder Fieber. Diese Symptome können Anzeichen für eine Perforation (Riss oder Loch) im Magen-Darm-Trakt sein. Die dabei entstehende Öffnung im Magen oder Darm kann lebensbedrohlich sein.
- Schwere oder unkontrollierbare Blutungen mit Symptomen wie Erbrechen von Blut, schwarzer Stuhl, Blut im Urin, Kopfschmerzen, Blut husten
- Schwellung, Schmerzen an Händen und Füßen oder Kurzatmigkeit
- Eine nicht heilende Wunde
- Krämpfe, Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder Konzentrationsstörungen. Diese Symptome können Anzeichen des so genannten reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS) sein. RPLS ist eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Weitere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Magenverstimmung, einschließlich Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Verdauungsstörungen und Bauchschmerzen
- Blasen, Schmerzen an Händen oder Fußsohlen, Hautausschlag oder Hautrötung, Hauttrockenheit
- Appetitverlust, Gewichtsverlust, Geschmacksstörungen
- Erschöpfung, Schwäche, Kopfschmerzen, Schwindel
- Hypertonie (erhöhter Blutdruck)
- Blutarmut (niedriger Spiegel an roten Blutkörperchen)

- Rötung, Schwellung oder Schmerzen in Mund oder Rachen, Sprachschwierigkeiten, Heiserkeit, Husten
- Veränderungen der Blutwerte zur Überwachung Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes und Ihrer Organfunktionen (einschließlich der Leber), erniedrigte Elektrolyt-Spiegel (z. B. Magnesium, Kalzium, Natrium oder Kalium)
- Anstieg des Bilirubinspiegels im Blut (dies kann Gelbsucht/Gelbfärbung der Haut oder Augen zur Folge haben)
- Schmerzen in Armen, Beinen und Gelenken, Muskelkrämpfe
- Kurzatmigkeit
- Eiweiß im Urin (in Tests nachweisbar)
- Verminderte Schilddrüsenfunktion mit Symptomen wie Müdigkeit, Gewichtszunahme, Verstopfung, Kältegefühl und Hauttrockenheit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Abszess (Eiteransammlung, mit Schwellung und Entzündung)
- Austrocknung (Flüssigkeitsverlust)
- Ohrgeräusche (z. B. Klingeln)
- Blutgerinnsel in der Lunge
- Schmerzen im oberen Bauchraum
- gastroösophageale Refluxkrankheit (Aufstoßen von saurem Magensaft)
- Hämorrhoiden
- Alopezie (Haarverlust und dünner werdendes Haar)
- Schwellungen in den Beinen, Füßen, Armen und Händen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Krämpfe
- Ein schmerzhafter Riss oder eine abnormale Gewebeverbindung im After
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Abnahme des Gallenflusses aus der Leber
- Schädigung des Kieferknochens

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CABOMETYX aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „verw. bis“ oder dem Etikett der Flasche bzw. dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CABOMETYX enthält

Der Wirkstoff ist Cabozantinib-L-malat.

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 20 mg Cabozantinib.

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 40 mg Cabozantinib.

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 60 mg Cabozantinib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- **Tabletteninhalt:** mikrokristalline Cellulose, Lactose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Silicumdioxid, Magnesiumstearat (siehe Abschnitt 2 bezüglich Lactosegehalt)
- **Filmüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Wie CABOMETYX aussieht und Inhalt der Packung

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten sind gelb, rund, ohne Bruchkerbe und gekennzeichnet mit „XL“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite.

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten sind gelb, dreieckig, ohne Bruchkerbe und gekennzeichnet mit „XL“ auf der einen und „40“ auf der anderen Seite.

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten sind gelb, oval, ohne Bruchkerbe und gekennzeichnet mit „XL“ auf der einen und „60“ auf der anderen Seite.

CABOMETYX-Tabletten sind in Packungen mit 4 Blisterpackungen mit je 7 Tabletten (insgesamt 28) oder in einer Kunststoff-Flasche mit 30 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

Hersteller

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens in Verbindung.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

България, România

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

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s. Evropská 136/810 CZ-160 00
Praha 6
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

Italia

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5
Riga
LV 1046
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Jonavos g. 43a, LT-44131 Kaunas
Tel. + 370 37 337854

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16-11°
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

Slovenská republika

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

France, Hrvatska, Slovenija

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

United Kingdom

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

Ireland

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUM
ANTRAG AUF EIN-JAHRES-VERMARKTUNGSSCHUTZ**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Ein-Jahres-Vermarktungsschutz**

Der CHMP hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden von signifikantem klinischem Nutzen ist.