

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

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg Cabozantinib. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Die Hartkapseln sind grau und tragen den Aufdruck „XL184 20 mg“ in Schwarz auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel enthält ein weißes bis fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit COMETRIQ sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs Erfahrung hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis COMETRIQ beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und drei graue 20-mg-Kapseln. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Es ist damit zu rechnen, dass die Mehrzahl der mit COMETRIQ behandelten Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisenkung und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt. Die Patienten müssen deshalb in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Beherrschung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der COMETRIQ-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Wenn eine Reduzierung der Dosis notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 100 mg täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und eine graue 20-mg-Kapsel, und danach auf 60 mg täglich, eingenommen als drei graue 20-mg-Kapseln.

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.

Da die meisten Ereignisse zu einem frühen Zeitpunkt im Behandlungsverlauf auftreten können, muss der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind. Ereignisse, die generell frühzeitig auftreten, sind Hypokalzämie, Hypokalämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES) sowie gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schmerzen im Mund, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Das Auftreten einiger schwerwiegender Nebenwirkungen (wie beispielsweise einer GI Fistel) hängt möglicherweise von der kumulativen Dosis ab und tritt später im Verlauf der Behandlung auf.

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.

Begleit Arzneimittel

Begleit Arzneimittel, 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 eines alternativen Begleit Arzneimittels ohne oder mit einem nur minimalen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen. Bei Personen ab 75 Jahren wurde allerdings eine Tendenz zu einer höheren Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) beobachtet.

Ethnie

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

Niereninsuffizienz

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 die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe bisher nicht erwiesen sind.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die empfohlene Dosis Cabozantinib 60 mg einmal täglich. Eine Überwachung auf unerwünschte Ereignisse und bei Bedarf eine Dosisanpassung oder eine Dosisunterbrechung sind notwendig (siehe Abschnitt 4.2). Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe bisher nicht erwiesen sind.

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Über die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz 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 <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollen im Ganzen geschluckt und nicht geöffnet werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von COMETRIQ 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

In der zulassungsrelevanten klinischen Studie kam es bei 79 % bzw. 72 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten zu Dosisenkungen bzw. Dosisunterbrechungen. Bei 41 % der Patienten waren zwei Dosisenkungen erforderlich. Der mediane Zeitraum bis zur ersten Dosisenkung betrug 43 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 33 Tage. Daher wird in den ersten acht Wochen der Behandlung eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse

Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal mit tödlichem Verlauf, sowie intraabdominale Abszesse beobachtet. Patienten, bei denen vor kurzem eine Radiotherapie durchgeführt wurde, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis oder Divertikulitis) leiden, bei denen der Tumor die Luftröhre, Bronchien oder Speiseröhre infiltriert hat, die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen) oder die unter Komplikationen einer vorausgegangenen Radiotherapie der Brusthöhle (einschließlich des Mediastinums) leiden, sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln überwacht werden. Bei Auftreten von Mukositis nach dem Beginn der Therapie sollten nicht-GI Fisteln gegebenenfalls ausgeschlossen werden. Cabozantinib sollte bei Patienten mit GI Perforation oder einer GI oder nicht-GI Fistel abgesetzt werden.

Thromboembolische Ereignisse

Unter Cabozantinib wurden venöse 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 Herzinfarkt oder eine andere klinisch signifikante arterielle thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Blutungen

Unter Cabozantinib wurden Blutungen beobachtet. Patienten mit Anzeichen für einen Tumorbefall der Luftröhre oder Bronchien oder einer Vorgeschichte mit Hämoptyse vor Einleitung der Behandlung sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten mit schweren Blutungen oder vor kurzem aufgetretener Hämoptyse 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 beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation sollte sich auf die klinische Beurteilung einer angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.

Hypertonie

Unter Cabozantinib wurde Hypertonie beobachtet. Alle Patienten sollten 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.

Osteonekrose

Unter Cabozantinib wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Vor dem Beginn einer Behandlung mit Cabozantinib und regelmäßig während der Cabozantinib-Behandlung muss der Mund untersucht werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. Bei invasiven zahnärztlichen Eingriffen sollte die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor dem geplanten Eingriff ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie beispielsweise Bisphosphonate. Cabozantinib muss bei Patienten mit Kieferosteonekrose abgesetzt werden.

Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodysästhesie-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. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit RPLS abgesetzt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Cabozantinib sollte bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte, bei Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt werden oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist während der Behandlung eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen. Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren, die zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen können, sollte mit Vorsicht erfolgen.

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 ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), 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.

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.

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 Anstiegen 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.

Effekte 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.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib (siehe Abschnitt 5.2) ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (International Normalized Ratio)-Werte kontrolliert werden.

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assaysystem mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor (IC₅₀ = 7,0 µM), 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 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 gewarnt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen 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 Barriere methode, 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. Cabozantinib sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Cabozantinib erforderlich macht.

Stillzeit

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

Fertilität

Über 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 genetische Beratung empfohlen werden. Vor 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 Lungenentzündung, Schleimhautentzündung, Hypokalzämie, Dysphagie, Dehydratation, Lungenembolie und Hypertonie. Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mindestens 20 % der Patienten auftraten) umfassten Diarrhö, PPES, Gewichtsabnahme, Appetitverlust, Übelkeit, Müdigkeit, Dysgeusie, farbliche Veränderungen der Haare, Hypertonie, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen, Schleimhautentzündung, Asthenie und Dysphonie.

Die häufigsten Laborwertanomalien waren erhöhte Werte der Aspartataminotransferase (AST), der Alaninaminotransferase (ALT) und der alkalischen Phosphatase (ALP) sowie Lymphopenie, Hypokalzämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypophosphatämie, Hyperbilirubinämie, Hypomagnesämie und Hypokalämie.

Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 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 1: Unter der Behandlung mit Cabozantinib berichtete Nebenwirkungen

System- organklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Abszess (einschließlich viszerale, Haut- und Zahnabszesse), Pneumonie, Follikulitis, Pilzinfektion (einschließlich Haut, Mund und Genitalien)	Aspergillom
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalämie, Hypomagnesämie	Dehydratation, Hypoalbuminurie	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Depression, Verwirrtheit	Ungewöhnliche Träume, Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie, Parästhesien, Ageusie, Tremor	Ataxie, Aufmerksamkeitsstörung, hepatische Enzephalopathie, Bewusstseinsverlust, Sprachstörung, transiente ischämische Attacke, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Katarakt, Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen, Tinnitus	Hypakusis
Herzerkrankungen		Vorhofflimmern	Angina pectoris, supraventrikuläre Tachykardie
Gefäß- erkrankungen	Hypertonie	Hypotonie, Venenthrombose, Blässe, periphere Durchblutungsstörungen mit Kältegefühl	Arterielle Thrombose

System- organklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen	Nicht-GI Fistel (z. B. in der Luftröhre, als Pneumomediastinum, in Trachea und Ösophagus), Lungenembolie, Blutung der Atemwege (einschließlich Lunge, Bronchien und Trachea), Aspirationspneumonie	Atelektasen, Pharynxödem, Pneumonitis
Erkrankungen des GI-Trakts	Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Dysphagie, Glossodynie	GI Perforation, GI Blutung, Pankreatitis, Hämorrhoiden, Analfissur, Analentzündung, Cheilitis	GI Fistel, Ösophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmar-plantares Erythrodermie-Syndrom, farbliche Veränderungen der Haare, Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Erythem	Hyperkeratose, Akne, Blasen, unnatürliches Haarwachstum, Hautabschälung, Hypopigmentierung der Haut	Hautgeschwür, Telangiektasie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie, Muskelkrämpfe	Muskuloskelettaler Brustschmerz, Kieferosteonekrose	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie, Dysurie, Hämaturie	Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Amenorrhö, Vaginalblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie	Gestörte Wundheilung, Schüttelfrost, Gesichtsoedem	Zyste, Gesichtsschmerzen, lokalisiertes Ödem
Untersuchungen	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Anstieg des LDH-Spiegels im Blut, Anstieg des TSH-Spiegels im Blut, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Erhöhung des Creatinin- und Phosphokinase-Spiegels im Blut	Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit, Eosinophilen-Anstieg, Thrombozyten-Anstieg

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei 57 % der Patienten unter Cabozantinib wurde nach Einnahme der ersten Dosis ein Anstieg des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) über den Normalwert beobachtet, verglichen mit 19 % der Patienten unter Placebo (unabhängig von den Ausgangswerten). Von den Patienten im Cabozantinib-Arm hatten 92 % zuvor eine Thyroidektomie gehabt und 89 % nahmen vor Einnahme der ersten Dosis Schilddrüsenhormone ein.

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

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 sollte Cabozantinib ausgesetzt und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Die Stoffwechselfparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder soweit klinisch erforderlich kontrolliert werden, um mögliche Veränderungstendenzen 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 und an 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 RET, den GAS6-Rezeptor (AXL), den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT) und die Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3).

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer ganzen Reihe von präklinischen Tumormodellen zeigte Cabozantinib eine dosisabhängige Hemmung des Tumorwachstums, eine Tumorregression und/oder eine Metastasenhemmung.

Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom mit Wildtyp-RET oder einer RET-Mutation wurde eine Wirksamkeit von Cabozantinib beobachtet.

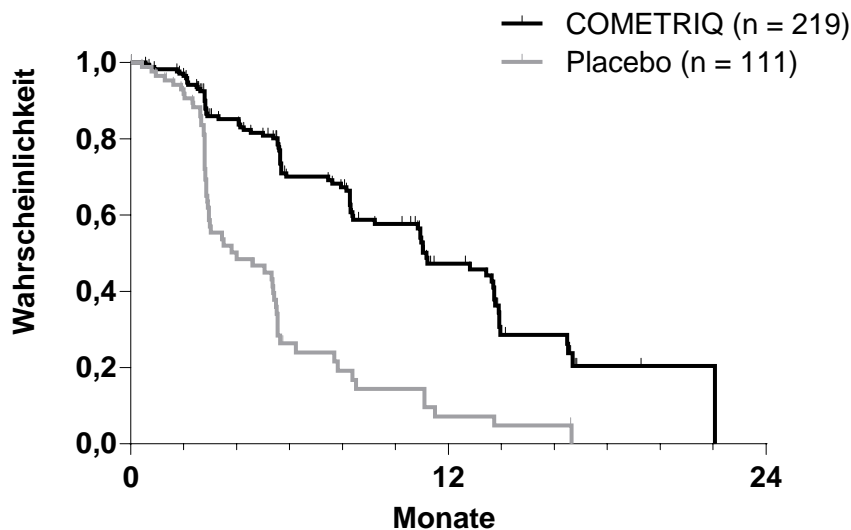
Klinische Daten des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Zum Vergleich von Cabozantinib (n = 219) mit Placebo (n = 111) wurde eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie bei Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom mit radiographisch dokumentierter Progression der Erkrankung in den 14 Monaten vor Einschluss in die Studie durchgeführt. Hauptziel der Studie war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) von Patienten unter Cabozantinib mit dem von Patienten unter Placebo. Die sekundären Ziele waren der Vergleich der Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS). Zur Beurteilung des PFS und der ORR wurde eine zentralisierte, unabhängige und verblindete Auswertung der bildgebenden Daten durchgeführt. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis entweder eine Krankheitsprogression oder eine nicht akzeptable Toxizität auftrat.

Das Ergebnis der PFS-Analyse auf Basis der zentralen RECIST-Auswertung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied für die Dauer des PFS mit Cabozantinib versus Placebo: die mediane Dauer betrug 11,2 Monate für die Patienten im Cabozantinib-Arm, verglichen mit 4,0 Monaten für Patienten im Placebo-Arm (stratifizierte Hazard Ratio [HR] = 0,28; 95 % KI: 0,19; 0,40; $p < 0,0001$; Abbildung 1). Die Auswertung zeigte einheitliche Ergebnisse für das PFS in allen Baseline- und demographischen Subgruppen, einschließlich denjenigen mit vorangegangener Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (einschließlich Substanzen, deren Zielstruktur die mit der Antiangiogenese assoziierten Signaltransduktionswege sind), dem RET-Mutationsstatus (einschließlich Patienten, die nachweislich keine RET-Mutationen aufweisen), einer vorherigen Krebs- oder Radiotherapie oder dem Vorliegen von Knochenmetastasen.

Die ORR betrug 27,9 % für Patienten im Cabozantinib-Arm und 0 % im Placebo-Arm ($p < 0,0001$; Tabelle 2). Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug bei den Patienten im Cabozantinib-Arm 14,6 Monate (95 % KI: 11,1; 17,5).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben



Zahl der Patienten mit Risiko								
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21
COMETRIQ	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens (OS) wurde nach dem Auftreten von 218 Ereignissen (Todesfällen) durchgeführt und zeigt einen Trend zu einer Zunahme des medianen Überlebens von 5,5 Monaten im Cabozantinib-Arm: Median (Monate) 26,6 unter Cabozantinib vs. 21,1 unter Placebo (HR = 0,85 [95 % KI: 0,64; 1,12], p = 0,2409).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

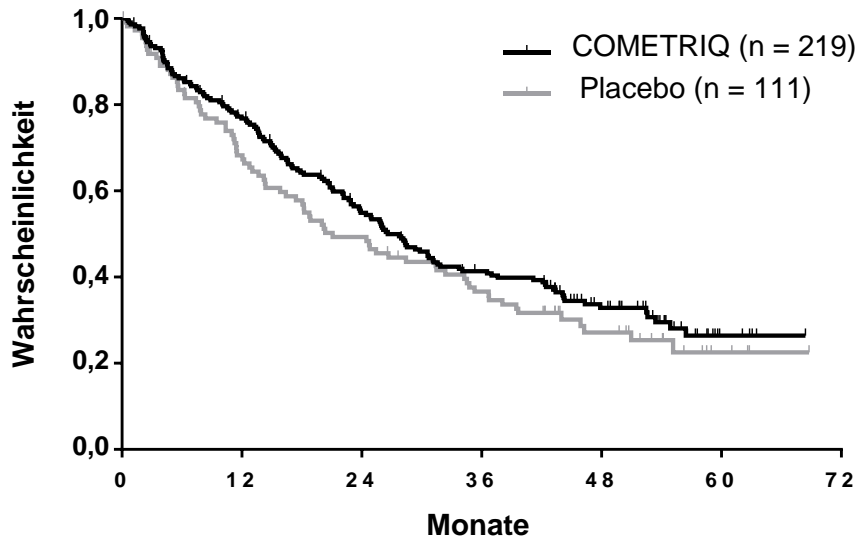


Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit

	Cabozantinib	Placebo
Medianes progressionsfreies Überleben	11,2 Monate	4,0 Monate
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p <0,0001	
Medianes Gesamtüberleben	26,6 Monate	21,1 Monate
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
Gesamtansprechrates^a (95 % KI)	27,9 % (21,9 %; 34,5 %)	0 %
	p <0,0001	
Ansprechdauer; Median (95 % KI)	14,6 Monate (11,1; 17,5)	N/Z
Krankheitskontrollrate^b (95 % KI)	55,3 % (48,3 %; 62,2 %)	13,5 % (7,6 %; 21,6 %)
Calcitonin Ansprechrates^a	47 % (49/104) ^c	3 % (1/40) ^c
CEA Ansprechrates^a	33 % (47/143) ^c	2 % (1/55) ^c

^a Ansprechrates = vollständiges (complete response, CR) + partielles Ansprechen (partial response, PR)

^b Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) = stabiles Krankheitsbild (stable disease, SD) + Gesamtansprechrates (ORR)

^c Schließt Patienten ein, die für das Ansprechen auswertbar waren.

RET-Mutationsstatus

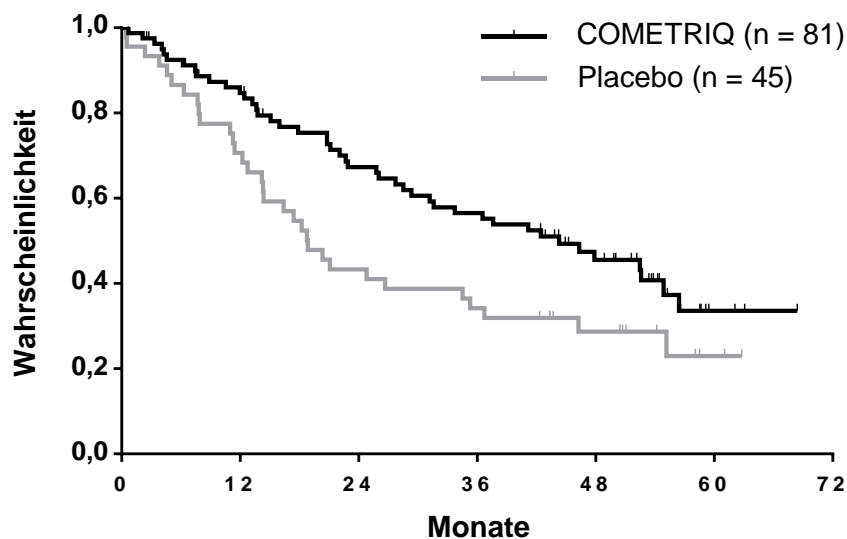
Von den 215 Patienten, deren Daten zur Ermittlung des Mutationsstatus ausreichend waren, wurden 78,6 % (n = 169) als positiv für eine *RET*-Mutation eingestuft (126 davon waren positiv für die M918T-Mutation) und 21,4 % (n = 46) als negativ. Bei zusätzlichen 115 Teilnehmern konnte der *RET*-Mutationsstatus nicht ermittelt werden oder war unklar. Alle drei Subgruppen zeigten eine Zunahme des PFS im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (HR 0,23; 0,53 bzw. 0,30 für

die Subgruppen mit positivem, negativem und unbekanntem *RET*-Mutationsstatus). Die in diesen Subgruppen gemessenen objektiven Ansprechraten waren im Allgemeinen konsistent mit den PFS-Ergebnissen, wobei die Subgruppen mit positivem, negativem oder unbekanntem *RET*-Mutationsstatus, Tumoransprechraten von 32 %, 22 % bzw. 25 % zeigten.

Eine weitere genetische Analyse zeigte, dass ein geringer Anteil der Patienten somatische Tumormutationen in *HRAS*, *KRAS* oder *NRAS* aufwies. Diese Patienten (n = 16) zeigten eine signifikante Verlängerung des PFS (HR von 0,15) und eine objektive Ansprechrates von 31 %. Bei Patienten mit negativem *RET*-Mutationsstatus ohne Nachweis einer RAS-Mutation (n = 33) zeigte sich ein geringerer Nutzen für das PFS unter Cabozantinib (HR von 0,87) und eine niedrigere Ansprechrates von 18 % verglichen mit anderen Mutationsgruppen.

Eine signifikante Verbesserung des OS wurde in der Subgruppe von Patienten beobachtet, die positiv für die *RET* M918T-Mutation waren (n = 81/219 Cabozantinib-Arm): 44,3 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 18,9 Monate im Placebo-Arm (HR = 0,60, p = 0,0255). Keine Verbesserung in Bezug auf das OS zeigte sich bei den *RET* M918T-negativen Subgruppen und solchen mit unbekanntem Mutationsstatus.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des OS von Teilnehmern mit *RET* M918T-Mutation



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cabozantinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von malignen soliden Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Cabozantinib treten maximale Cabozantinib-Plasmakonzentrationen 2 bis 5 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 an 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.

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/F) beträgt ungefähr 349 l (SE: $\pm 2,73\%$). Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion war die Proteinbindung nicht verändert.

Biotransformation

Cabozantinib wird *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

Die terminale Plasmahalbwertszeit von Cabozantinib lag in Einzeldosis-Studien bei gesunden Probanden bei etwa 120 Stunden. Die mittlere Clearance (CL/F) im Steady State wurde bei Krebspatienten in einer Populations-PK-Analyse auf ungefähr 4,4 l/h geschätzt. Innerhalb eines 48-tägigen Probenzeitraums nach Gabe einer Einzeldosis von ^{14}C -Cabozantinib wurden bei gesunden Probanden etwa 81 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität wiedergefunden, und zwar 54 % in den 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 in Studien untersucht.

Ethnie

Es liegen keine Daten vor, die zur Ermittlung eines Unterschieds in der PK auf Grund der ethnischen Abstammung herangezogen werden könnten.

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. Das kanzerogene Potential von Cabozantinib wurde in zwei Spezies untersucht; in rasH2-transgenen Mäusen und Sprague-Dawley-Ratten. In der 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten erhöhte Cabozantinib unabhängig vom Geschlecht die Inzidenz von gutartigen Phäochromozytomen, allein oder in Kombination mit malignen Phäochromozytomen/komplexen malignen Phäochromozytomen des Nebennierenmarks bei Expositionen deutlich unterhalb der humantherapeutischen Exposition. Die klinische Relevanz der beobachteten neoplastischen Veränderungen in Ratten ist unklar, aber wahrscheinlich gering. Im rasH2-Mausmodell war Cabozantinib bei einer etwas höheren Exposition als der für den Menschen vorgesehenen therapeutischen Exposition nicht karzinogen.

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, dermaler 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 Gallengangshyperplasie. 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 wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure

Kapselhülse

Gelatine
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit Folie versiegelte PVC/PE/PCTFE-Alu-Blisterpackungen, versiegelt in einer zweiten heißversiegelten Kartonverpackung.

Blisterkarten mit:

21 x 20-mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

28-Tage-Packung mit:

84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)
EU/1/13/890/004 84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag,
ausreichend für 28 Tage)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

▼ 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

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Die Hartkapseln sind grau und tragen den Aufdruck „XL184 20 mg“ in Schwarz auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel enthält ein weißes bis fast weißes Pulver.

Die Hartkapseln sind orange und tragen den Aufdruck „XL184 80 mg“ in Schwarz auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel enthält ein weißes bis fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit COMETRIQ sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs Erfahrung hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis COMETRIQ beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und drei graue 20-mg-Kapseln. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Es ist damit zu rechnen, dass die Mehrzahl der mit COMETRIQ behandelten Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisenkung und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt. Die Patienten müssen deshalb in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Beherrschung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der COMETRIQ-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Wenn eine Reduzierung der Dosis notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 100 mg täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und eine graue 20-mg-Kapsel, und danach auf 60 mg täglich, eingenommen als drei graue 20-mg-Kapseln.

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.

Da die meisten Ereignisse zu einem frühen Zeitpunkt im Behandlungsverlauf auftreten können, muss der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind. Ereignisse, die generell frühzeitig auftreten, sind Hypokalzämie, Hypokalämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPES) sowie gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schmerzen im Mund, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Das Auftreten einiger schwerwiegender Nebenwirkungen (wie beispielsweise einer GI Fistel) hängt möglicherweise von der kumulativen Dosis ab und tritt später im Verlauf der Behandlung auf.

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.

Begleit Arzneimittel

Begleit Arzneimittel, 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 eines alternativen Begleit Arzneimittels ohne oder mit einem nur sehr geringen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen. Bei Personen ab 75 Jahren wurde allerdings eine Tendenz zu einer höheren Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) beobachtet.

Ethnie

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

Niereninsuffizienz

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 die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe bisher nicht erwiesen sind.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die empfohlene Dosis Cabozantinib 60 mg einmal täglich. Eine Überwachung auf unerwünschte Ereignisse und bei Bedarf eine Dosisanpassung oder eine Dosisunterbrechung sind notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

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

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Über die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz 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 <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollen im Ganzen geschluckt und nicht geöffnet werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von COMETRIQ 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

In der zulassungsrelevanten klinischen Studie kam es bei 79 % bzw. 72 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten zu Dosisenkungen bzw. Dosisunterbrechungen. Bei 41 % der Patienten waren zwei Dosisenkungen erforderlich. Der mediane Zeitraum bis zur ersten Dosisenkung betrug 43 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 33 Tage. Daher wird in den ersten acht Wochen der Behandlung eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse

Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal mit tödlichem Verlauf, sowie intraabdominale Abszesse beobachtet. Patienten, bei denen vor kurzem eine Radiotherapie durchgeführt wurde, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis oder Divertikulitis) leiden, bei denen der Tumor die Luftröhre, Bronchien oder Speiseröhre infiltriert hat, die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen) oder die unter Komplikationen einer vorausgegangenen Radiotherapie der Brusthöhle (einschließlich des Mediastinums) leiden, sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln überwacht werden. Bei Auftreten von Mukositis nach dem Beginn der Therapie sollten nicht-GI Fisteln gegebenenfalls ausgeschlossen werden. Cabozantinib sollte bei Patienten mit GI Perforation oder einer GI oder nicht-GI Fistel abgesetzt werden.

Thromboembolische Ereignisse

Unter Cabozantinib wurden venöse 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 Herzinfarkt oder eine andere klinisch signifikante arterielle thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Blutungen

Unter Cabozantinib wurden Blutungen beobachtet. Patienten mit Anzeichen für einen Tumorbefall der Luftröhre oder Bronchien oder einer Vorgeschichte mit Hämoptyse vor Einleitung der Behandlung sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten mit schweren Blutungen oder vor kurzem aufgetretener Hämoptyse 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 beendet

werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation sollte sich auf die klinische Beurteilung einer angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.

Hypertonie

Unter Cabozantinib wurde Hypertonie beobachtet. Alle Patienten sollten 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.

Osteonekrose

Unter Cabozantinib wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Vor dem Beginn einer Behandlung mit Cabozantinib und regelmäßig während der Cabozantinib-Behandlung muss der Mund untersucht werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. Bei invasiven zahnärztlichen Eingriffen sollte die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor dem geplanten Eingriff ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie beispielsweise Bisphosphonate. Cabozantinib muss bei Patienten mit Kieferosteonekrose abgesetzt werden.

Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodyssäthesie-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. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit RPLS abgesetzt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Cabozantinib sollte bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte bei Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt werden oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist während der Behandlung eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen. Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren, die zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen können, sollte mit Vorsicht erfolgen.

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 ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), 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.

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.

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 Anstiegen 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.

Effekte 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.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib (siehe Abschnitt 5.2) ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (International Normalized Ratio)-Werte kontrolliert werden.

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assaysystem 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 vor 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 gewarnt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen 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. Cabozantinib sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Cabozantinib erforderlich macht.

Stillzeit

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

Fertilität

Über 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 genetische Beratung empfohlen werden. Vor 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 Lungenentzündung, Schleimhautentzündung, Hypokalzämie, Dysphagie, Dehydratation, Lungenembolie und Hypertonie. Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mindestens 20 % der Patienten auftraten) umfassten Diarrhö, PPES, Gewichtsabnahme, Appetitverlust, Übelkeit, Müdigkeit, Dysgeusie, farbliche Veränderungen der Haare, Hypertonie, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen, Schleimhautentzündung, Asthenie und Dysphonie.

Die häufigsten Laborwertanomalien waren erhöhte Werte der Aspartataminotransferase (AST), der Alaninaminotransferase (ALT) und der alkalischen Phosphatase (ALP) sowie Lymphopenie, Hypokalzämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypophosphatämie, Hyperbilirubinämie, Hypomagnesämie und Hypokalämie.

Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 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 1: Unter der Behandlung mit Cabozantinib berichtete Nebenwirkungen

System- organklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Abszess (einschließlich viszerale, Haut- und Zahnabszesse), Pneumonie, Follikulitis, Pilzinfektion (einschließlich Haut, Mund und Genitalien)	Aspergillom
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalämie, Hypomagnesämie	Dehydratation, Hypoalbuminurie	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Depression, Verwirrtheit	Ungewöhnliche Träume, Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie, Parästhesien, Ageusie, Tremor	Ataxie, Aufmerksamkeitsstörung, hepatische Enzephalopathie, Bewusstseinsverlust, Sprachstörung, transiente ischämische Attacke, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Katarakt, Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen, Tinnitus	Hypakusis
Herzerkrankungen		Vorhofflimmern	Angina pectoris, supraventrikuläre Tachykardie

System- organklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Gefäß- erkrankungen	Hypertonie	Hypotonie, Venenthrombose, Blässe, periphere Durchblutungs- störungen mit Kältegefühl	Arterielle Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen	Nicht-GI Fistel (z. B. in der Luftröhre, als Pneumomediastinum, in Trachea und Ösophagus), Lungenembolie, Blutung der Atemwege (einschließlich Lunge, Bronchien und Trachea), Aspirationspneumonie	Atelektasen, Pharynxödem, Pneumonitis
Erkrankungen des GI-Trakts	Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Dysphagie, Glossodynrie	GI Perforation, GI Blutung, Pankreatitis, Hämorrhoiden, Analfissur, Analentzündung, Cheilitis	GI Fistel, Ösophagitis
Leber- und Gallen- erkrankungen		Cholelithiasis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom, farbliche Veränderungen der Haare, Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Erythem	Hyperkeratose, Akne, Blasen, unnatürliches Haarwachstum, Hautabschälung, Hypopigmentierung der Haut	Hautgeschwür, Telangiektasie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie, Muskelkrämpfe	Muskuloskelettaler Brustschmerz, Kieferosteonekrose	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie, Dysurie, Hämaturie	Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Amenorrhö, Vaginalblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie	Gestörte Wundheilung, Schüttelfrost, Gesichtsödem	Zyste, Gesichtsschmerzen, lokalisiertes Ödem

System- organklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Untersuchungen	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Anstieg des LDH- Spiegels im Blut, Anstieg des TSH-Spiegels im Blut, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Erhöhung des Creatinin- und Phosphokinase- Spiegels im Blut	Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit, Eosinophilen-Anstieg, Thrombozyten-Anstieg

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei 57 % der Patienten unter Cabozantinib wurde nach Einnahme der ersten Dosis ein Anstieg des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) über den Normalwert beobachtet, verglichen mit 19 % der Patienten unter Placebo (unabhängig von den Ausgangswerten). Von den Patienten im Cabozantinib-Arm hatten 92 % zuvor eine Thyroidektomie gehabt und 89 % nahmen vor Einnahme der ersten Dosis Schilddrüsenhormone ein.

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

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 sollte Cabozantinib ausgesetzt und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Die Stoffwechselfparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder soweit klinisch erforderlich kontrolliert werden, um mögliche Veränderungstendenzen 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 und an 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 RET, den GAS6-Rezeptor (AXL), den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT) und die Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3).

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer ganzen Reihe von präklinischen Tumormodellen zeigte Cabozantinib eine dosisabhängige Hemmung des Tumorwachstums, eine Tumorregression und/oder eine Metastasenhemmung.

Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom mit Wildtyp-RET oder einer RET-Mutation wurde eine Wirksamkeit von Cabozantinib beobachtet.

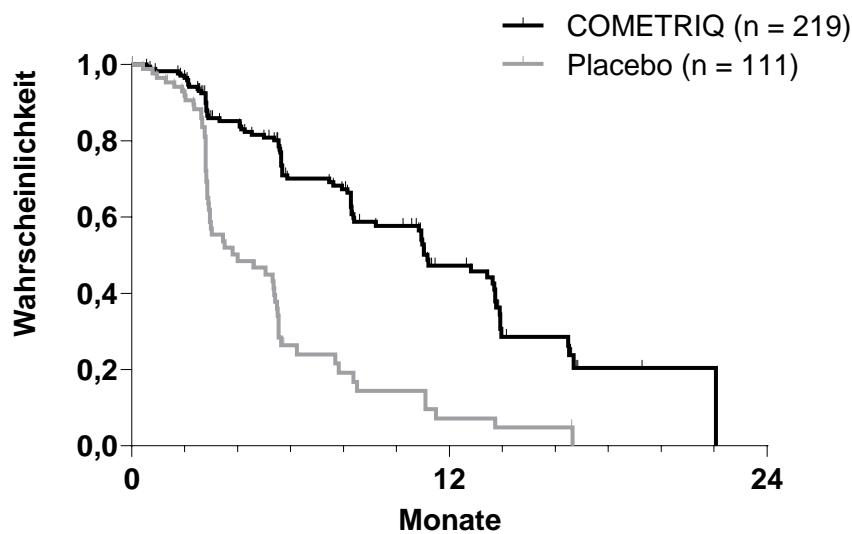
Klinische Daten des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Zum Vergleich von Cabozantinib (n = 219) mit Placebo (n = 111) wurde eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie bei Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom mit radiographisch dokumentierter Progression der Erkrankung in den 14 Monaten vor Einschluss in die Studie durchgeführt. Hauptziel der Studie war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) von Patienten unter Cabozantinib mit dem von Patienten unter Placebo. Die sekundären Ziele waren der Vergleich der Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS). Zur Beurteilung des PFS und der ORR wurde eine zentralisierte, unabhängige und verblindete Auswertung der bildgebenden Daten durchgeführt. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis entweder eine Krankheitsprogression oder eine nicht akzeptable Toxizität auftrat.

Das Ergebnis der PFS-Analyse auf Basis der zentralen RECIST-Auswertung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied für die Dauer des PFS mit Cabozantinib versus Placebo: die mediane Dauer betrug 11,2 Monate für die Patienten im Cabozantinib-Arm, verglichen mit 4,0 Monaten für Patienten im Placebo-Arm (stratifizierte Hazard Ratio [HR] = 0,28; 95 % KI: 0,19; 0,40; $p < 0,0001$; Abbildung 1). Die Auswertung zeigte einheitliche Ergebnisse für das PFS in allen Baseline- und demographischen Subgruppen, einschließlich denjenigen mit vorangegangener Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (einschließlich Substanzen, deren Zielstruktur die mit der Antiangiogenese assoziierten Signaltransduktionswege sind), dem RET-Mutationsstatus (einschließlich Patienten, die nachweislich keine RET-Mutationen aufweisen), einer vorherigen Krebs- oder Radiotherapie oder dem Vorliegen von Knochenmetastasen.

Die ORR betrug 27,9 % für Patienten im Cabozantinib-Arm und 0 % im Placebo-Arm ($p < 0,0001$; Tabelle 2). Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug bei den Patienten im Cabozantinib-Arm 14,6 Monate (95 % KI: 11,1; 17,5).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben



Zahl der Patienten mit Risiko								
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21
COMETRIQ	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens (OS) wurde nach dem Auftreten von 218 Ereignissen (Todesfällen) durchgeführt und zeigt einen Trend zu einer Zunahme des medianen Überlebens von 5,5 Monaten im Cabozantinib-Arm: Median (Monate) 26,6 unter Cabozantinib vs. 21,1 unter Placebo (HR = 0,85 [95 % KI: 0,64; 1,12], p = 0,2409).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

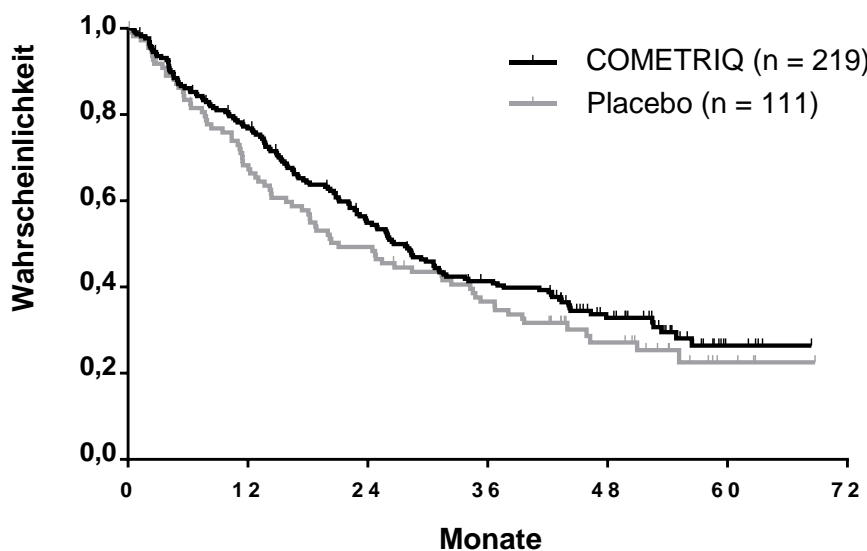


Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit

	Cabozantinib	Placebo
Medianes progressionsfreies Überleben	11,2 Monate	4,0 Monate
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p < 0,0001	
Medianes Gesamtüberleben	26,6 Monate	21,1 Monate
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
Gesamtansprechrates^a (95 % KI)	27,9 % (21,9 %; 34,5 %)	0 %
	p < 0,0001	
Ansprechdauer; Median (95 % KI)	14,6 Monate (11,1; 17,5)	N/Z
Krankheitskontrollrate^b (95 % KI)	55,3 % (48,3 %; 62,2 %)	13,5 % (7,6 %; 21,6 %)
Calcitonin Ansprechrates^a	47 % (49/104) ^c	3 % (1/40) ^c
CEA Ansprechrates^a	33 % (47/143) ^c	2 % (1/55) ^c

^a Ansprechrates = vollständiges (complete response, CR) + partielles Ansprechen (partial response, PR)

^b Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) = stabiles Krankheitsbild (stable disease, SD) + Gesamtansprechrates (ORR)

^c Schließt Patienten ein, die für das Ansprechen auswertbar waren.

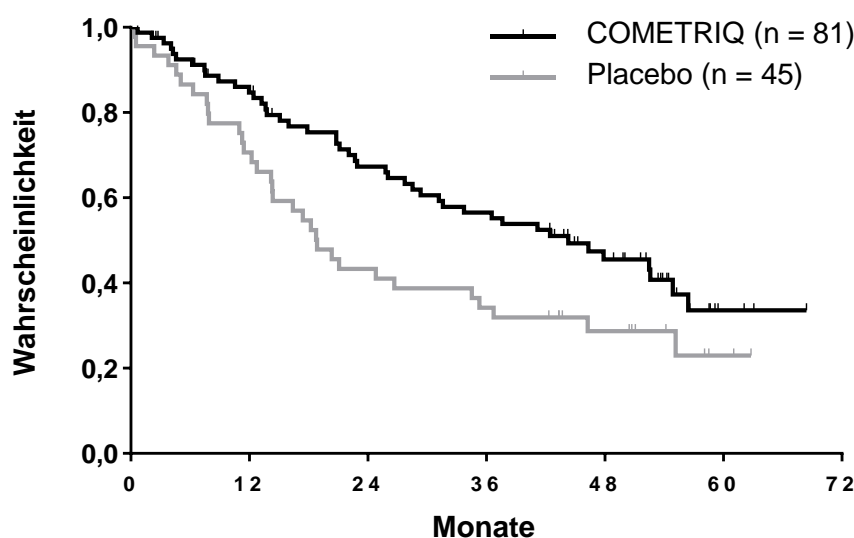
RET-Mutationsstatus

Von den 215 Patienten, deren Daten zur Ermittlung des Mutationsstatus ausreichend waren, wurden 78,6 % (n = 169) als positiv für eine *RET*-Mutation eingestuft (126 davon waren positiv für die M918T-Mutation) und 21,4 % (n = 46) als negativ. Bei zusätzlichen 115 Teilnehmern konnte der *RET*-Mutationsstatus nicht ermittelt werden oder war unklar. Alle drei Subgruppen zeigten eine Zunahme des PFS im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (HR 0,23; 0,53 bzw. 0,30 für die Subgruppen mit positivem, negativem und unbekanntem *RET*-Mutationsstatus). Die in diesen Subgruppen gemessenen objektiven Ansprechrates waren im Allgemeinen konsistent mit den PFS-Ergebnissen, wobei die Subgruppen mit positivem, negativem oder unbekanntem *RET*-Mutationsstatus, Tumorsprechrates von 32 %, 22 % bzw. 25 % zeigten.

Eine weitere genetische Analyse zeigte, dass ein geringer Anteil der Patienten somatische Tumormutationen in *HRAS*, *KRAS* oder *NRAS* aufwies. Diese Patienten (n = 16) zeigten eine signifikante Verlängerung des PFS (HR von 0,15) und eine objektive Ansprechrates von 31 %. Bei Patienten mit negativem *RET*-Mutationsstatus ohne Nachweis einer RAS-Mutation (n = 33) zeigte sich ein geringerer Nutzen für das PFS unter Cabozantinib (HR von 0,87) und eine niedrigere Ansprechrates von 18 % verglichen mit anderen Mutationssubgruppen.

Eine signifikante Verbesserung des OS wurde in der Subgruppe von Patienten beobachtet, die positiv für die *RET* M918T-Mutation waren (n = 81/219 Cabozantinib-Arm): 44,3 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 18,9 Monate im Placebo-Arm (HR = 0,60, p = 0,0255). Keine Verbesserung in Bezug auf das OS zeigte sich bei den *RET* M918T-negativen Subgruppen und solchen mit unbekanntem Mutationsstatus.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des OS von Teilnehmern mit *RET* M918T-Mutation



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cabozantinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von malignen soliden Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Cabozantinib treten maximale Cabozantinib-Plasmakonzentrationen 2 bis 5 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 an 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.

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/F) beträgt ungefähr 349 l (SE: $\pm 2,73$ %). Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion war die Proteinbindung nicht verändert.

Biotransformation

Cabozantinib wird *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

Die terminale Plasmahalbwertszeit von Cabozantinib lag in Einzeldosis-Studien bei gesunden Probanden bei etwa 120 Stunden. Die mittlere Clearance (CL/F) im Steady State wurde bei Krebspatienten in einer Populations-PK-Analyse auf ungefähr 4,4 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 wiedergefunden, und zwar 54 % in den 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 in Studien untersucht.

Ethnie

Es liegen keine Daten vor, die zur Ermittlung eines Unterschieds in der PK auf Grund der ethnischen Abstammung herangezogen werden könnten.

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. Das kanzerogene Potential von Cabozantinib wurde in zwei Spezies untersucht; in rasH2-transgenen Mäusen und Sprague-Dawley-Ratten. In der 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten erhöhte Cabozantinib unabhängig vom Geschlecht die Inzidenz von gutartigen Phäochromozytomen, allein oder in Kombination mit malignen Phäochromozytomen/komplexen malignen Phäochromozytomen des Nebennierenmarks bei Expositionen deutlich unterhalb der humantherapeutischen Exposition. Die klinische Relevanz der beobachteten neoplastischen Veränderungen in Ratten ist unklar, aber wahrscheinlich gering. Im rasH2-Mausmodell war Cabozantinib bei einer etwas höheren Exposition als der für den Menschen vorgesehenen therapeutischen Exposition nicht karzinogen.

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, dermaler 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 Gallengangshyperplasie. 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 wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure

Kapselhülse

Gelatine
Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 20-mg-Kapseln)
Eisen(III)-oxid (E172) (nur 80-mg-Kapseln)
Titandioxid (E171)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit Folie versiegelte PVC/PE/PCTFE-Alu-Blisterpackungen, versiegelt in einer zweiten heißversiegelten Kartonverpackung.

Blisterkarten mit entweder:

7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

28-Tage-Packung mit:

56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/890/002 7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

EU/1/13/890/003 21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

EU/1/13/890/005 56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

EU/1/13/890/006 112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2014

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 FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancashire, BL5 3XX,
Vereinigtes Königreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

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.

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).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Eine Dosisvergleichsstudie (XL-184-401) (140 mg vs. 60 mg) an 112 Patienten mit hereditärem oder sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom.</p> <p>Für die Studie kommen sowohl Patienten mit der sporadischen als auch mit der hereditären Form des MTC in Frage. Von den in die Dosisvergleichsstudie aufgenommenen Patienten sollen frische Tumorproben von der neuesten metastasierten Stelle für eine genetische Tumoranalyse entnommen werden. Diese Proben werden eingehend auf RET- und RAS-Mutationen untersucht. Die Tumorgewebeproben werden zunächst einer histologischen Auswertung mit manueller Tumoranreicherung und DNA-Isolierung unterzogen. Die daraus resultierenden DNA-Proben werden mittels PCR-Amplifizierung auf ihre Qualität und mittels DNA-Sequenzierung nach dem Sanger-Verfahren auf die RET M918T-Mutation untersucht. Besteht eine Originalprobe den PCR-Qualitätstest oder den Sanger-Sequenzierungstest nicht, wird eine Ersatzprobe angefordert. Es wird ein Next Generation Sequencing (NGS) der RET-Exone 10, 11 und 13-16 durchgeführt, bei dem die überwiegende Mehrheit der bekannten RET-Mutationen erfasst wird. Darüber hinaus werden die Proben auf Mutationen in den RAS-Gen-Hotspots (HRAS-, KRAS- und NRAS-Genen) untersucht.</p> <p>Für alle Teilnehmer (in beiden Gruppen) sind PK-Proben erforderlich. Die Ergebnisse werden zur Beurteilung der Cabozantinib-Exposition unter der 60 und 140 mg-Dosierung sowie zur weiteren Charakterisierung der Populations-PK-Modelle und der Dosis/Wirkungs-Beziehungen von Cabozantinib und möglicher Metaboliten in dieser Population herangezogen.</p>	<p>31 März 2019</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BLISTERKARTE, 60-mg-Dosis

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln
20 mg
60-mg-Dosis

Packung für die 60-mg-Tagesdosis
21 x 20-mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).
Jede Tagesdosis von 60 mg enthält drei graue 20-mg-Kapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.
Packungsbeilage in der Lasche.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Hinweise für die Abgabe
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen).
Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

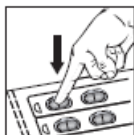
1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

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/1/13/890/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

COMETRIQ 20 mg
Dosis 60 mg/Tag

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER 28-TAGE-PACKUNG, 60-mg-Dosis (EINSCHLIESSLICH BLAUES KÄSTCHEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60-mg-Dosis

28-Tage-Packung: 84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20-mg-Kapseln) für eine Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage.

Jede Tagesdosis von 60 mg enthält drei graue 20-mg-Kapseln.

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

Hinweise zur Abgabe sind den einzelnen Blisterkarten zu entnehmen.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

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/1/13/890/004 84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

COMETRIQ 20 mg
Dosis 60 mg/Tag

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTERKARTE DER 28-TAGE-PACKUNG, 60-mg-Dosis (OHNE BLAUES KÄSTCHEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln
20 mg
60-mg-Dosis

21 x 20-mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage). Komponente einer 28-Tage-Packung, darf nicht einzeln verkauft werden.

Packung für die 60-mg-Tagesdosis
Jede Tagesdosis von 60 mg enthält drei graue 20-mg-Kapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.
Packungsbeilage in der Lasche.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Hinweise für die Abgabe
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen).
Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

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/1/13/890/004 84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BLISTERKARTE, 100-mg-Dosis

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln
20 mg und 80 mg
100-mg-Dosis

Packung für die 100-mg-Tagesdosis
7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).
Jede Tagesdosis von 100 mg enthält eine Kombination aus einer grauen 20-mg-Kapsel und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.
Packungsbeilage in der Lasche.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

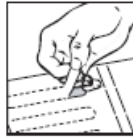
7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Hinweise für die Abgabe
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen).
Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

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/1/13/890/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dosis 100 mg/Tag

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTION DER 28-TAGE-PACKUNG, 100-mg-Dosis (EINSCHLIESSLICH BLAUES KÄSTCHEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100-mg-Dosis

28-Tage-Packung: 56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln) für eine Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage.

Jede Tagesdosis von 100 mg enthält eine Kombination aus einer grauen 20-mg-Kapsel und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

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

Hinweise zur Abgabe sind den einzelnen Blisterkarten zu entnehmen.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

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/1/13/890/005 56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dosis 100 mg/Tag

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTERKARTE DER 28-TAGE-PACKUNG, 100-mg-Dosis (OHNE BLAUES KÄSTCHEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln
20 mg und 80 mg
100-mg-Dosis

7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).
Komponente einer 28-Tage-Packung, darf nicht einzeln verkauft werden.

Packung für die 100-mg-Tagesdosis
Jede Tagesdosis von 100 mg enthält eine Kombination aus einer grauen 20-mg-Kapsel und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.
Packungsbeilage in der Lasche.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Hinweise für die Abgabe
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen).
Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

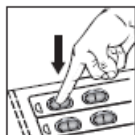
1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

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/1/13/890/005 56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BLISTERKARTE, 140-mg-Dosis

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln
20 mg und 80 mg
140-mg-Dosis

Packung für die 140-mg-Tagesdosis
21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).
Jede Tagesdosis von 140 mg enthält eine Kombination aus drei grauen 20-mg-Kapseln und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.
Packungsbeilage in der Lasche.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Hinweise für die Abgabe
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen).
Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

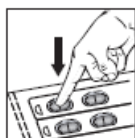
1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

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/1/13/890/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dosis 140 mg/Tag

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER 28-TAGE-PACKUNG, 140-mg-Dosis (EINSCHLISSLICH BLAUES KÄSTCHEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

140-mg-Dosis

28-Tage-Packung: 112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln) für eine Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage.

Jede Tagesdosis von 140 mg enthält eine Kombination aus drei grauen 20-mg-Kapseln und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

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

Hinweise zur Abgabe sind den einzelnen Blisterkarten zu entnehmen.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

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/1/13/890/006 112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dosis 140 mg/Tag

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTERKARTE DER 28-TAGE-PACKUNG, 140-mg-Dosis (OHNE BLAUES KÄSTCHEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln
Cabozantinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln
20 mg und 80 mg
140-mg-Dosis

21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).
Komponente einer 28-Tage-Packung, darf nicht einzeln verkauft werden.

Packung für die 140-mg-Tagesdosis
Jede Tagesdosis von 140 mg enthält eine Kombination aus drei grauen 20-mg-Kapseln und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.
Packungsbeilage in der Lasche.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Hinweise für die Abgabe
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen).
Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

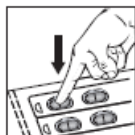
1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

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/1/13/890/006 112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln COMETRIQ 80 mg Hartkapseln Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat]

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

1. Was ist COMETRIQ und wofür wird es angewendet?

COMETRIQ ist ein Arzneimittel zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms, einer seltenen Art von Schilddrüsenkrebs, der nicht operativ entfernt werden kann oder sich bereits auf andere Körperpartien ausgedehnt hat.

COMETRIQ kann das Wachstum des medullären Schilddrüsenkarzinoms verlangsamen oder zum Stillstand bringen. Möglicherweise kann es auch dazu beitragen, dass die bei dieser Krebsart auftretenden Tumoren schrumpfen.

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

COMETRIQ 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 COMETRIQ einnehmen, wenn Sie:

- an Bluthochdruck leiden
- Durchfall haben
- in letzter Zeit Blut ausgehustet haben oder relevante Blutungen hatten

- innerhalb des letzten Monats operiert worden sind (oder wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist), inklusive zahnärztlicher Eingriffe
- in den letzten 3 Monaten eine Radiotherapie erhalten haben
- an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, ulzeröse Kolitis oder Divertikulitis) leiden
- erfahren haben, dass sich Ihr Krebs auf die Luftwege oder Speiseröhre ausgedehnt hat
- vor kurzem ein Blutgerinnsel im Bein, einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten
- Arzneimittel zur Kontrolle von Herzrhythmusstörungen einnehmen, einen langsamen Herzschlag haben, an Herzproblemen leiden oder Störungen Ihrer Kalzium-, Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben
- an schweren 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 COMETRIQ zu ändern oder die Behandlung insgesamt zu beenden. Siehe auch Abschnitt 4 „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“.

Sie sollten auch Ihren Zahnarzt darüber informieren, dass Sie COMETRIQ einnehmen. Während der Behandlung mit COMETRIQ ist es wichtig für Sie, dass Sie eine gute Mundhygiene durchführen.

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme von COMETRIQ 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 für Arzneimittel, die ohne Rezept erhältlich sind. Dies ist deshalb notwendig, weil COMETRIQ die Wirkung bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Andererseits können manche andere Arzneimittel auch die Wirkung von COMETRIQ beeinflussen. Dies könnte bedeuten, dass Ihr Arzt die Dosis oder Dosen, die Sie einnehmen, ändern muss.

- 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
- Steroide zur Reduktion von Entzündungen oder zur Behandlung einer Reihe von unterschiedlichen Erkrankungen des Immunsystems
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie oder Krampfanfällen wie Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital
- Pflanzliche Präparate 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 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 Ritonavir, Maraviroc und Emtricitabin
- Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen wie Efavirenz
- Arzneimittel zur Prävention von Transplantatabstoßungen (Cyclosporin) und Cyclosporin-basierten Regimen bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis

Empfängnisverhütungsmittel

Wenn Sie während der Behandlung mit COMETRIQ Empfängnisverhütungsmittel einnehmen, können Empfängnisverhütungsmittel zum Einnehmen eventuell unwirksam werden. Sie sollten deshalb während der Behandlung mit COMETRIQ sowie für mindestens 4 Monate nach dem Abschluss der Behandlung zusätzlich eine empfängnisverhütende Barriere­methode (z. B. ein Kondom oder ein Diaphragma) anwenden.

Einnahme von COMETRIQ zusammen mit Nahrungsmitteln

Sie sollten COMETRIQ nicht zusammen mit Nahrung einnehmen. Sie sollten mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von COMETRIQ sowie für 1 Stunde nach der Einnahme des Medikaments nichts essen. Meiden Sie den Verzehr von Grapefruit enthaltenden Produkten für die gesamte Dauer der Behandlung mit diesem Medikament, da Grapefruit die COMETRIQ-Konzentration in Ihrem Blut erhöhen kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Eine Schwangerschaft ist während der Behandlung mit COMETRIQ 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 ausreichende Empfängnisverhütungsmethode an. Fragen Sie Ihren Arzt, welche Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung mit COMETRIQ geeignet sind. Siehe Abschnitt 2.

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

Sprechen Sie VOR der Einnahme von COMETRIQ 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 COMETRIQ eingeschränkt sein könnte.

Frauen, die COMETRIQ 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 für das Kind schädlich sein.

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 COMETRIQ müde oder geschwächt fühlen können.

3. Wie ist COMETRIQ 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 sollen dieses Medikament 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 entscheidet darüber, ob Ihre Dosis angepasst werden muss. Das gilt besonders für die ersten acht Wochen der COMETRIQ-Therapie.

COMETRIQ wird einmal täglich eingenommen. Abhängig von der Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, müssen Sie die folgende Anzahl an Kapseln einnehmen:

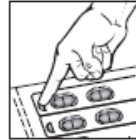
- 140 mg (1 orangefarbene 80-mg-Kapsel und 3 graue 20-mg-Kapseln)
- 100 mg (1 orangefarbene 80-mg-Kapsel und 1 graue 20-mg-Kapseln)
- 60 mg (3 graue 20-mg-Kapseln)

Ihr Arzt entscheidet darüber, welche Dosis für Sie die richtige ist.

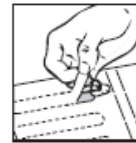
Die Kapseln befinden sich in einer Blisterkarte, die nach der verschriebenen Dosis geordnet ist. Jede Blisterkarte enthält eine ausreichende Anzahl von Kapseln für sieben Tage (eine Woche). Ihre Kapseln werden auch als 28-Tage-Packung angeboten, die eine ausreichende Menge Kapseln für 28 Tage enthält. Die Packung enthält 4 Blisterkarten mit Kapseln für jeweils 7 Tage.

Sie müssen jeden Tag alle die Kapseln einnehmen, die sich in einer Reihe nebeneinander befinden. Abschnitt 6 enthält nähere Informationen zu den Blisterkarten und der Anzahl von Kapseln, die Sie jeden Tag einnehmen müssen und wie viele Kapseln insgesamt in jeder Blisterkarte enthalten sind. Damit Sie sich die Einnahme der Dosen leichter merken können, tragen Sie bitte das Datum, an dem Sie die erste Dosis eingenommen haben, in das Feld neben den Kapseln ein. Zur Entnahme der Kapseln, die Sie für Ihre Dosis einnehmen müssen, gehen Sie bitte wie folgt vor:

1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen
Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



COMETRIQ sollte **nicht** zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie sollten mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von COMETRIQ sowie für 1 Stunde nach der Einnahme des Medikaments nichts essen. Schlucken Sie die Kapseln nacheinander mit etwas Wasser hinunter. Sie dürfen sie nicht öffnen.

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

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

Wenn Sie die Einnahme von COMETRIQ 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 COMETRIQ 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, 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.

- Schwellung, Schmerzen an Händen und Füßen oder Kurzatmigkeit.
- Eine nicht heilende Wunde.
- Erbrechen oder Aushusten von Blut, das hellrot oder wie Kaffeesatz aussehen kann.
- Schmerzen im Mund, Zahn- und/oder Kieferschmerzen, Schwellung oder wunde Stellen im Mund, Taubheit oder Schweregefühl im Kiefer oder Lockerung eines Zahns. Dies könnten Anzeichen für eine Schädigung des Kieferknochens (Osteonekrose) sein.
- Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder Konzentrationsstörungen. Diese Symptome können Anzeichen des so genannten reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms sein (RPLS). RPLS ist eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000).

Weitere Nebenwirkungen sind:

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

- Magenverstimmung, einschließlich Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Verdauungsstörungen und Bauchschmerzen
- Blasen, Schmerzen an Händen oder Fußsohlen, Hautrötung oder Hautausschlag, Hauttrockenheit
- Appetitverlust, Gewichtsverlust, Geschmacksstörungen
- Erschöpfung, Schwäche, Kopfschmerzen, Schwindel
- Farbliche Veränderungen der Haare (Aufhellung), Haarausfall
- Hypertonie (erhöhter Blutdruck)
- Rötung, Schwellung oder Schmerzen in Mund oder Rachen, Sprachschwierigkeiten, Heiserkeit
- Veränderungen der Blutwerte zur Überwachung Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes und des Zustandes der Leber, erniedrigte Elektrolyt-Spiegel (z. B. Magnesium, Kalzium oder Kalium)
- Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe
- Geschwollene Lymphdrüsen

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)

- Angst, Depression, Verwirrtheit
- Generalisierte Schmerzen, Brust- oder Muskelschmerzen, Ohrenscherzen, Ohrgeräusche
- Schwäche oder verminderte Empfindlichkeit oder Kribbeln in den Gliedmaßen
- Schüttelfrost, Zittern
- Austrocknung
- Entzündung des Bauches oder der Bauchspeicheldrüse
- Entzündung der Lippen oder Mundwinkel
- Haarwurzelerntzündung, Akne, Blasen (an anderen Körperstellen außer den Händen oder Füßen)
- Gesichtsschwellung und Schwellungen an anderen Körperteilen
- Geschmacksverlust
- Hypotonie (niedriger Blutdruck)
- Vorhofflimmern (rascher und unregelmäßiger Herzschlag)
- Hellerwerden der Haut, schuppige Haut, ungewöhnlich blasse Haut
- Unnatürliches Haarwachstum
- Haemorrhoiden
- Lungenentzündung
- Schmerzen im Mund, Zahn- und/oder Kieferschmerzen, Schwellung oder wunde Stellen im Mund, Taubheit oder Schweregefühl im Kiefer oder Lockerung eines Zahns. Dies könnten Anzeichen für eine Schädigung des Kieferknochens (Osteonekrose) sein
- Verminderte Schilddrüsenfunktion mit Symptomen wie Müdigkeit, Gewichtszunahme, Verstopfung, Kältegefühl und Hauttrockenheit

- Riss, Loch oder Blutung im Magen oder Darm, Afterentzündung oder –riss, Blutgerinnsel in der Lunge, Lungen- oder Luftröhrenblutung
- Unnatürliche Gewebeverbindung in Luftröhre, Speiseröhre oder Lunge
- Abszess (Eiteransammlung mit Schwellung und Entzündung) im Bauchraum oder Becken oder in den Zähnen/im Zahnfleisch
- Blutgerinnsel in den Venen
- Pilzinfektion der Haut, des Mundes oder der Genitalien
- Wundheilungsstörungen
- Eiweiß oder Blut im Urin, Gallensteine, Schmerzen beim Wasserlassen
- Verschwommenes Sehen
- Anstieg des Bilirubinspiegels im Blut (mit daraus resultierender Gelbsucht/Gelbfärbung der Haut oder Augen)
- Abnahme der Proteinspiegel im Blut

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)

- Speiseröhrentzündung mit Symptomen wie Sodbrennen, Brustschmerzen, Übelkeit, Geschmacksstörungen, Geblätsein, Aufstoßen und Verdauungsstörungen
- Ein Riss oder eine abnormale Gewebeverbindung im Verdauungstrakt mit Symptomen wie schweren oder länger anhaltenden Magenschmerzen
- Lungeninfektion und Lungenentzündung, Lungenkollaps
- Hautgeschwüre, Zysten, rote Flecken im Gesicht oder auf den Oberschenkeln
- Gesichtsschmerzen
- Veränderungen von Testergebnissen zur Blutgerinnung oder zum Blutbild
- Koordinationsverlust der Muskeln, Schädigung von Skelettmuskeln
- Aufmerksamkeitsverlust, Bewusstseinsverlust, Sprachstörungen, Delirium, unnatürliches Träumen
- „Mini“-Schlaganfall, Herzinfarkt, beschleunigter Herzschlag
- Leberschaden, akutes Nierenversagen
- Schwerhörigkeit
- Augenentzündung, Linsentrübung
- Ausbleiben der Menstruation, Vaginalblutung
- Eine Erkrankung, die als posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) oder reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bezeichnet wird und mit Symptomen wie Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder Konzentrationsstörungen einhergeht

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 COMETRIQ aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterkarte nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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 COMETRIQ enthält

Der Wirkstoff ist Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat].

Die COMETRIQ 20-mg-Kapseln enthalten Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg Cabozantinib.

Die COMETRIQ 80-mg-Kapseln enthalten Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 80 mg Cabozantinib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- **Kapselinhalt:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Hochdisperses Silicumdioxid und Stearinsäure
- **Kapselhülle:** Gelatine und Titandioxid (E171)
 - Die 20-mg-Kapseln enthalten außerdem Eisen(II,III)-oxid (E172)
 - Die 80-mg-Kapseln enthalten außerdem Eisen(III)-oxid (E172)
- **Drucktinte:** Schellack-Glasur, Eisen(II,III)-oxid (E172) und Propylenglycol

Wie COMETRIQ aussieht und Inhalt der Packung

COMETRIQ 20-mg-Kapseln sind grau und tragen den Aufdruck „XL184 20 mg“ auf einer Seite.

COMETRIQ 80-mg-Kapseln sind orange und tragen den Aufdruck „XL184 80 mg“ auf einer Seite.

Die COMETRIQ Kapseln sind in Blisterkarten verpackt, die nach der verschriebenen Dosis geordnet sind. Jede Blisterkarte enthält genug Arzneimittel für 7 Tage. Jede Reihe der Blisterkarte enthält eine Tagesdosis.

Die Blisterkarte mit der 60-mg-Tagesdosis enthält 21 20-mg-Kapseln, d. h. die Tagesdosen für insgesamt 7 Tage. Jede Reihe Kapseln entspricht einer Tagesdosis und besteht aus drei 20-mg-Kapseln:



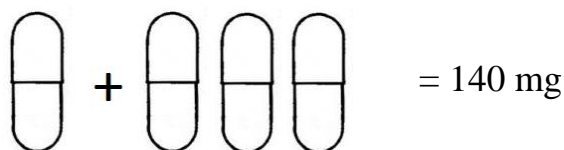
Drei graue Kapseln zu je 20 mg

Die Blisterkarte mit der Tagesdosis zu 100 mg enthält sieben 80-mg-Kapseln und sieben 20-mg-Kapseln als Tagesdosen für insgesamt 7 Tage. Jede Reihe Kapseln entspricht einer Tagesdosis und besteht aus einer 80-mg-Kapsel und einer 20-mg-Kapsel:



Eine orangefarbene Kapsel zu 80 mg + eine graue Kapsel zu 20 mg

Die Blisterkarte mit der Tagesdosis zu 140 mg enthält sieben 80-mg-Kapseln und 21 20-mg-Kapseln als Tagesdosen für insgesamt 7 Tage. Jede Reihe Kapseln entspricht einer Tagesdosis und besteht aus einer 80-mg-Kapsel und drei 20-mg-Kapseln:



Eine orangefarbene Kapsel zu 80 mg + drei graue Kapseln zu je 20 mg

COMETRIQ Kapseln werden auch als 28-Tage-Packung angeboten:

84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag)

56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag)

112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag)

Jede 28-Tage-Packung enthält einen ausreichenden Arzneimittelvorrat für 28 Tage.

Pharmazeutischer Unternehmer

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

Hersteller

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way
Wingate Industrial Park
Westhoughton
Bolton
Lancashire
BL5 3XX
Vereinigtes Königreich

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България, România

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

Latvija

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

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 EΠE

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

España

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

France, Hrvatska, Slovenija

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

Ireland

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

Slovenská republika

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

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