

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CABOMETRYX 20 mg filmovertrukne tabletter  
CABOMETRYX 40 mg filmovertrukne tabletter  
CABOMETRYX 60 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### CABOMETRYX 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukne tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg cabozantinib.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukne tablet indeholder 15,54 mg lactose.

### CABOMETRYX 40 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukne tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 40 mg cabozantinib.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukne tablet indeholder 31,07 mg lactose.

### CABOMETRYX 60 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukne tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 60 mg cabozantinib.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukne tablet indeholder 46,61 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

### CABOMETRYX 20 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne er gule og runde uden delekærv og præget med "XL" på den ene side og "20" på den anden side af tabletten.

### CABOMETRYX 40 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne er gule og trekantede uden delekærv og præget med "XL" på den ene side og "40" på den anden side af tabletten.

### CABOMETRYX 60 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne er gule og ovale uden delekærv og præget med "XL" på den ene side og "60" på den anden side af tabletten.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Nyrecellekarcinom (RCC)

CABOMETYX er indiceret som monoterapi til fremskredent nyrecellekarcinom:

- som førstelinjebehandling hos voksne patienter med middel eller høj risiko (se pkt. 5.1)
- hos voksne efter tidligere behandling med målrettet vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) (se pkt. 5.1).

CABOMETYX i kombination med nivolumab er indiceret som førstelinjebehandling af fremskredent nyrecellekarcinom hos voksne (se pkt. 5.1).

#### Hepatocellulært karcinom (HCC)

CABOMETYX er indiceret som monoterapi til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC) hos voksne, der tidligere er blevet behandlet med sorafenib.

#### Differentieret thyroideakarcinom (DTC)

CABOMETYX er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk differentieret thyroideakarcinom (DTC), der er refraktære over for eller uegnede til behandling med radioaktivt jod (RAI), hos hvem sygdommen er progredieret under eller efter tidligere systemisk behandling.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med CABOMETYX bør indledes af en læge med erfaring i anticancerlægemidler.

#### Dosering

CABOMETYX tabletter og cabozantinib kapsler er ikke bioækvivalente og må ikke udskiftes indbyrdes (se pkt. 5.2).

#### *CABOMETYX som monoterapi*

Til RCC, HCC og DTC er den anbefalede dosis CABOMETYX 60 mg en gang dagligt.

Behandlingen bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har klinisk fordel af behandlingen, eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet.

#### *CABOMETYX i kombination med nivolumab som førstelinjebehandling af fremskredent RCC*

Den anbefalede dosis af CABOMETYX er 40 mg en gang dagligt i kombination med nivolumab administreret intravenøst som enten 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge. Behandlingen skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Nivolumab skal fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i op til 24 måneder hos patienter uden sygdomsprogression (se produktresuméet for dosering af nivolumab).

#### *Behandlingsændring*

Håndtering af formodede lægemiddelbivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig behandlingsafbrydelse og/eller dosisreduktion (se tabel 1). Når dosisreduktion er nødvendig ved monoterapi, anbefales det at reducere til 40 mg dagligt og dernæst til 20 mg dagligt.

Når CABOMETYX administreres i kombination med nivolumab, anbefales det at reducere dosis til 20 mg CABOMETYX en gang dagligt og derefter 20 mg hver anden dag (se nivolumabs produktresumé for anbefalet behandlingsændring af nivolumab).

Doseringsafbrydelse anbefales til kontrol af CTCAE grad 3 eller højere toksicitet eller uacceptabel grad 2 toksicitet. Dosisreduktion anbefales ved bivirkninger som, hvis de er vedvarende, kunne blive alvorlige eller uacceptable.

Hvis patienten glemmer at tage en dosis, skal den manglende dosis ikke tages, hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis.

**Tabel 1: Anbefalede dosisændringer af CABOMETRYX ved bivirkninger**

<b>Bivirkning og sværhedsgrad</b>	<b>Behandlingsændring</b>
Bivirkninger af grad 1 og grad 2, som er tålelige og nemme at håndtere	Dosisreduktion er sædvanligvis ikke nødvendig. Tilføj understøttende behandling som indiceret.
Bivirkninger af grad 2, som er uacceptable og ikke kan håndteres med dosisreduktion eller understøttende behandling.	Afbryd behandlingen, indtil bivirkningerne er reduceret til grad $\leq 1$ . Tilføj understøttende behandling som indiceret. Overvej at genstarte behandlingen ved en reduceret dosis.
Bivirkninger grad 3 (undtagen klinisk irrelevante laboratorieanomaliteter).	Afbryd behandlingen, indtil bivirkningerne er reduceret til grad $\leq 1$ . Tilføj understøttende behandling som indiceret. Start igen ved en reduceret dosis.
Bivirkninger grad 4 (undtagen klinisk irrelevante laboratorieanomaliteter).	Afbryd behandlingen. Påbegynd relevant behandling. Hvis bivirkningerne reduceres til grad $\leq 1$ , genstartes behandlingen ved en reduceret dosis. Hvis bivirkningerne ikke forsvinder, seponeres behandlingen permanent.
Forhøjelse af leverenzymmer hos RCC-patienter behandlet med CABOMETRYX i kombination med nivolumab	
ALAT eller ASAT > 3 gange ULN, men $\leq 10$ gange ULN uden samtidig total bilirubin $\geq 2$ gange ULN	Afbryd CABOMETRYX og nivolumab indtil disse bivirkninger bedres til grad $\leq 1$ . Kortikosteroidbehandling kan overvejes hvis der er formodning om immunmedieret reaktion (se nivolumabs produktresumé). Genoptagelse af medicinering med et enkelt præparat eller sekventielt med begge præparater efter bedring kan overvejes. Se produktresuméet for nivolumab ved genoptagelse af medicinering med nivolumab.
ALAT eller ASAT > 10 gange ULN eller > 3 gange ULN med samtidig total bilirubin $\geq 2$ gange ULN	Permanent seponering af CABOMETRYX og nivolumab. Kortikosteroidbehandling kan overvejes hvis der er formodning om immunmedieret reaktion (se nivolumabs produktresumé).

Bemærk: Toksicitetsgrader er i henhold til *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.0 (NCI-CTCAE v4)

#### Samtidigt administrerede lægemidler

Samtidig administration af lægemidler, der er potente CYP3A4-hæmmere, bør ske med forsigtighed, og langvarig administration af lægemidler, der er potente CYP3A4-induktorer, bør undgås (se pkt. 4.4 og 4.5).

Det bør overvejes i stedet at vælge et lægemiddel med intet eller minimalt potentiale til at inducere eller hæmme CYP3A4.

#### Særlige populationer

##### Eldre

En specifik justering af cabozantinibdosis er ikke nødvendig til ældre patienter ( $\geq 65$  år).

##### Race

Dosisjustering er ikke nødvendig baseret på etnicitet (se pkt. 5.2).

##### Nedsat nyrefunktion

Cabozantinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Cabozantinib anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion, da sikkerheden og virkningen ikke er blevet fastslået hos denne population.

##### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Da der kun foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B), kan der ikke gives en doseringsanbefaling. En tæt overvågning af den samlede sikkerhed anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2). Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C), hvorfor cabozantinib ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 5.2).

##### Nedsat hjertefunktion

Der er begrænsede data for patienter med nedsat hjertefunktion. Der kan ikke gives specifikke anbefalinger vedrørende dosering.

##### Pædiatrisk population

Cabozantinibs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen  $< 18$  år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Administration

CABOMETYX er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele og må ikke knuses. Patienterne skal informeres om ikke at spise noget i mindst 2 timer før og 1 time efter at have taget CABOMETYX.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Da de fleste bivirkninger forekommer tidligt i behandlingsforløbet, skal lægen evaluere patienten tæt i de første otte behandlingsuger for at vurdere, om dosisændring er nødvendig. Bivirkninger, der generelt ses tidligt, omfatter hypokalcæmi, hypokaliæmi, trombocytopeni, hypertension, palmoplantar erythrodysestesi-syndrom (PPES), proteinuri og gastrointestinale (GI) bivirkninger (abdominalsmærter, slimhindeinflammation, obstipation, diarré, opkastninger).

Håndtering af formodede bivirkninger kan kræve midlertidig afbrydelse eller dosisreduktion af cabozantinib-behandling (se pkt. 4.2):

*Ved nyrecellekarcinom efter tidligere vaskulær endothelial vækstfaktor (VEGF) målrettet behandling, forekom dosisreduktion og behandlingsafbrydelse på grund af en bivirkning hos henholdsvis 59,8 % og 70 % af de cabozantinib-behandlede patienter i det pivotale kliniske studie (METEOR). 2 dosisreduktioner var nødvendigt hos 19,3 % af patienterne. Mediantiden var 55 dage til første dosisreduktion og 38 dage til førstebehandlingsafbrydelse.*

*Ved behandlingsnaivt nyrecellekarcinom forekom dosisreduktioner og dosisafbrydelser hos henholdsvis 46 % og 73 % af de cabozantinib-behandlede patienter i det kliniske studie (CABOSUN).*

*Når cabozantinib er givet i kombination med nivolumab som førstelinjebehandling af fremskredent nyrecellekarcinom, forekom dosisreduktion og dosisafbrydelse af cabozantinib på grund af en bivirkning hos 54,1 % og 73,4 % af patienterne i det kliniske studie (CA2099ER). To dosisreduktioner var krævet hos 9,4 % af patienterne. Mediantiden til første dosisreduktion var 106 dage, og var til første dosisafbrydelse 68 dage.*

*Ved hepatocellulært karcinom efter forudgående systemisk behandling forekom dosisreduktioner og dosisafbrydelser hos henholdsvis 62 % og 84 % af de cabozantinib-behandlede patienter i det kliniske studie (CELESTIAL). To dosisreduktioner var nødvendige hos 33 % af patienterne. Mediantid til første dosisreduktion var 38 dage og til første dosisafbrydelse 28 dage. Tættere overvågning anbefales hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion.*

*Ved differentieret thyroideakarcinom forekom dosisreduktioner og dosisafbrydelser hos henholdsvis 67 % og 71 % af de cabozantinib-behandlede patienter i det kliniske studie (COSMIC-311). To dosisreduktioner var nødvendige hos 33 % af patienterne. Mediantid til første dosisreduktion var 57 dage, og var til første dosisafbrydelse 38,5 dage.*

#### Hepatotoksicitet

Abnormiteter i leverfunktionstests (stigninger i alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin) er blevet observeret hyppigt hos patienter behandlet med cabozantinib. Det anbefales at udføre leverfunktionstests (ALAT, ASAT og bilirubin) inden initiering af behandling med cabozantinib samt at monitorere tæt under behandlingen. For patienter med forværrede leverfunktionstests, der anses for at være relateret til cabozantinib-behandling (dvs. hvor ingen alternativ årsag er tydelig), bør rådgivningen om dosisændring i tabel 1 følges (se pkt. 4.2).

Når cabozantinib gives i kombination med nivolumab, er der rapporteret højere hyppigheder af grad 3 og 4 ALAT- og ASAT-forhøjelser i forhold til cabozantinib monoterapi hos patienter med fremskredent RCC (se pkt 4.8). Leverenzymen bør monitoreres før behandlingsstart og periodisk under behandlingen. Medicinske behandlingsvejledninger for begge lægemidler bør følges (se pkt. 4.2 og produktresuméet for nivolumab). Der er blevet rapporteret sjældne tilfælde af galdegangstab (*vanishing bile duct syndrome*). Alle tilfælde er forekommet hos patienter, der har fået immuncheckpointhæmmere, enten før eller samtidig med behandlingen med cabozantinib.

Cabozantinib elimineres hovedsageligt via leveren. Tættere monitorering af den samlede sikkerhed anbefales til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se også pkt. 4.2 og 5.2). En højere relativ andel af patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) udviklede hepatisk encefalopati med cabozantinib-behandling. Cabozantinib anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C, se pkt. 4.2).

#### Hepatisk encefalopati

I HCC-studiet (CELESTIAL) blev hepatisk encefalopati rapporteret hyppigere i cabozantinib- end i placebo-armen. Cabozantinib har været associeret med diarré, opkastning, nedsat appetit og elektrolytabnormiteter. Hos HCC-patienter med nedsat leverfunktion kan disse ikke-hepatiske virkninger være risikofaktorer for udviklingen af hepatisk encefalopati. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på hepatisk encefalopati.

#### Perforation og fistler

Der er blevet observeret alvorlige GI perforationer og fistler med cabozantinib, inklusive tilfælde med dødelig udgang. Patienter, som har inflammatorisk tarmsygdom (f.eks. Crohns sygdom, ulcerativ colitis,

peritonitis eller diverticulitis eller appendicitis), tumorinfiltration i gastrointestinalkanalen eller komplikationer fra tidligere gastrointestinalkirurgi (især forbundet med forsinket eller ufuldstændig heling), skal evalueres omhyggeligt inden indledning af behandling med cabozantinib og monitoreres tæt for symptomer på perforation og fisteldannelse, herunder absces og sepsis. Vedvarende eller tilbagevendende diarré under behandlingen kan være en risikofaktor for udvikling af en analfistel. Cabozantinib skal seponeres hos patienter, der får gastrointestinal perforation eller en fistel, der ikke kan behandles tilfredsstillende.

#### Gastrointestinale (GI) lidelser

Diarré, kvalme/opkastning, nedsat appetit og stomatitis/orale smerter var nogle af de hyppigst rapporterede GI-hændelser (se pkt. 4.8). Akut medicinsk behandling, herunder støttende behandling med antiemetika, midler mod diarré eller antacida, bør indledes for at forhindre dehydrering, elektrolytbalancer og væggtab. Dosisafbrydelse eller -reduktion eller permanent seponering af cabozantinib bør overvejes ved vedvarende eller tilbagevendende signifikante GI-bivirkninger (se tabel 1).

#### Tromboemboliske hændelser

Der er blevet observeret tilfælde af venøs tromboemboli, herunder lungeemboli og arteriel tromboemboli, nogle gange letale, med cabozantinib. Cabozantinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med en anamnese med eller risikofaktorer for disse hændelser.

I HCC-studiet (CELESTIAL) blev der observeret portal venetrombose med cabozantinib, herunder et letalt tilfælde. Patienter med en anamnese med portal veneindvækst syntes at være i højere risiko for at udvikle portal venetrombose. Cabozantinib skal seponeres hos patienter, som udvikler akut myokardieinfarkt eller nogen anden klinisk signifikant tromboembolisk komplikation.

#### Hæmoragi

Der er blevet observeret alvorlig blødning, nogle gange letal, med cabozantinib. Patienter, der har alvorlig blødning i anamnesen, skal evalueres omhyggeligt, inden behandling med cabozantinib initieres.

Cabozantinib bør ikke gives til patienter, der har eller har risikofaktorer for alvorlig blødning.

I HCC-studiet (CELESTIAL) blev letale hæmoragiske hændelser rapporteret med en højere forekomst med cabozantinib end med placebo. Prædisponerende risikofaktorer for svær blødning i den fremskredne HCC-population kan omfatte tumorinvasion af store blodkar og tilstedeværelsen af underliggende levercirrhose, der resulterer i øsofageale varicer, portal hypertension og trombocytopeni. CELESTIAL-studiet ekskluderede patienter med samtidig antikoagulationsbehandling eller trombocythæmmende midler. Studiepersoner med ubehandlet eller ufuldstændig behandling, varicer med blødning eller høj risiko for blødning, blev også ekskluderet fra dette studie.

I studiet med cabozantinib i kombination med nivolumab som førstelinjebehandling ved fremskredent RCC (CA2099ER) blev patienter behandlet med antikoagulantia i terapeutiske doser ekskluderet.

#### Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med cabozantinib bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

#### Trombocytopeni

I HCC-studiet (CELESTIAL) og i DTC-studiet (COSMIC-311) blev trombocytopeni og nedsat antal blodplader rapporteret. Antallet af blodplader bør monitoreres under behandling med cabozantinib og dosis justeres i overensstemmelse med sværhedsgraden af trombocytopeni (se tabel 1).

#### Sårkomplikationer

Der er blevet observeret sårkomplikationer med cabozantinib. Cabozantinib bør om muligt seponeres mindst 28 dage forud for en planlagt operation, herunder dental kirurgi eller invasive dentalprocedurer. Beslutningen om at genoptage behandlingen med cabozantinib efter operation skal baseres på klinisk bedømmelse af tilstrækkelig sårheling. Cabozantinib skal seponeres hos patienter med sårhelingskomplikationer, der kræver intervention.

### Hypertension

Der er blevet observeret hypertension, herunder hypertensiv krise, med cabozantinib. Blodtrykket skal være velkontrolleret før påbegyndelse af cabozantinib. Efter indledning af cabozantinib bør blodtrykket monitoreres tidligt og regelmæssigt og behandles efter behov med passende antihypertensiv behandling. I tilfælde af vedvarende hypertension på trods af behandling med antihypertensiva, skal behandling med cabozantinib afbrydes indtil blodtrykket er kontrolleret, hvorefter cabozantinib kan genoptages med en reduceret dosis. Cabozantinib skal seponeres ved vedvarende svær hypertension på trods af antihypertensiv behandling og reduktion af cabozantinibdosis. Cabozantinib skal seponeres i tilfælde af hypertensiv krise.

### Osteonekrose

Bivirkninger med osteonekrose af kæben (ONJ) er blevet observeret med cabozantinib. En oral undersøgelse bør foretages forud for start med cabozantinib og periodisk under behandlingen med cabozantinib. Patienterne bør rådgives med henblik på praktisering af oral hygiejne. Behandling med cabozantinib bør om muligt stoppes mindst 28 dage forud for planlagt dentalkirurgi eller invasive dentalprocedurer. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der får midler forbundet med ONJ, såsom bisfosfonater. Cabozantinib skal seponeres hos patienter, der oplever ONJ.

### Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom

Der er blevet observeret palmoplantar erythrodysestesi-syndrom (PPES) med cabozantinib. Hvis PPES er alvorligt, bør det overvejes at afbryde behandlingen med cabozantinib. Cabozantinib bør genstartes med en lavere dosis, når PPES er reduceret til grad 1.

### Proteinuri

Der er blevet observeret proteinuri med cabozantinib. Protein i urinen bør monitoreres regelmæssigt under behandling med cabozantinib. Cabozantinib bør seponeres hos patienter, der udvikler nefrotisk syndrom.

### Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Der er blevet observeret posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) med cabozantinib. Dette syndrom skal overvejes hos enhver patient, der har multiple symptomer, herunder kramper, hovedpine, synsforstyrrelser, forvirring eller ændret mental funktion. Behandling med cabozantinib bør seponeres hos patienter med PRES.

### Forlængelse af QT-intervallet

Cabozantinib skal anvendes med forsigtighed til patienter med forlænget QT-interval i anamnesen, patienter, som tager antiarytmika, og patienter med allerede eksisterende hjertesygdom, bradykardi **eller** elektrolytforstyrrelser. Regelmæssig monitorering af ekg og elektrolytter (serumcalcium, -kalium og -magnesium) under behandlingen med cabozantinib skal overvejes.

### Thyroideadysfunktion

*Baseline*-laboratoriemålinger af thyroideafunktionen anbefales for alle patienter. Patienter med eksisterende hypothyroidisme eller hyperthyroidisme bør behandles iht. gældende medicinsk praksis forud for behandling med cabozantinib. Alle patienter bør observeres nøje for tegn og symptomer på thyroideadysfunktion under behandling med cabozantinib. Thyroideafunktionen bør monitoreres periodisk under hele behandlingen med cabozantinib. Patienter der udvikler thyroideadysfunktion bør behandles iht. gældende medicinsk praksis.

### Afvigelse i biokemiske laboratorieværdier

Cabozantinib har været associeret med en øget forekomst af unormale elektrolytniveauer (inkl. hypo- og hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi, hypocalcæmi, hyponatriæmi). Der er blevet observeret hypocalcæmi med cabozantinib, med en højere hyppighed og/eller øget sværhedsgrad (herunder grad 3 og 4), hos patienter med thyroideacancer sammenlignet med patienter med andre cancerformer. Det anbefales at monitorere de biokemiske parametre under cabozantinib-behandling og anvende passende erstatningsterapi i overensstemmelse med klinisk standardpraksis, hvis det er nødvendigt. Tilfælde af hepatisk encefalopati hos HCC-patienter kan tilskrives udviklingen af elektrolytforstyrrelser. Dosisafbrydelse eller -reduktion eller



permanent seponering af cabozantinib bør overvejes ved vedvarende eller tilbagevendende signifikante afvigelser (se tabel 1).

#### CYP3A4-induktorer og -hæmmere

Cabozantinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig administration af cabozantinib og den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol resulterede i en stigning i cabozantinibs plasmaeksposering. Forsigtighed er nødvendig ved administration af cabozantinib sammen med lægemidler, der er potente CYP3A4-hæmmere. Samtidig administration af cabozantinib og den potente CYP3A4-induktor rifampicin resulterede i en nedsættelse af cabozantinibs plasmaeksposering. Derfor bør langvarig administration af cabozantinib og lægemidler, der er potente CYP3A4-induktorer, undgås (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### P-glykoprotein-substrater

Cabozantinib var en hæmmer ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ) af, men ikke et substrat for P-glykoprotein (P-gp) transportaktivitet i et to-rettet assay-system, der anvendte MDCK-MDR1-celler. Cabozantinib kan derfor have potentialet til at øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede P-gp-substrater. Patienter skal advares ved indtagelse af et P-gp-substrat (f.eks. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, colchicin, maraviroc, posaconazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan), mens de får cabozantinib (se pkt. 4.5).

#### MRP2-hæmmere

Administration af MRP2-hæmmere kan resultere i øgede cabozantinib-plasmakoncentrationer. Derfor skal der udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af MRP2-hæmmere (f.eks. ciclosporin, efavirenz, emtricitabin) (se pkt. 4.5).

#### Hjælpestof

##### *Lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

##### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Virkning af andre lægemidler på cabozantinib

#### *CYP3A4-hæmmere og -induktorer*

Administration af den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol (400 mg dagligt i 27 dage) til raske frivillige nedsatte cabozantinib-clearance (med 29 %) og øgede cabozantinibs plasmaeksposering (AUC) (efter en enkelt dosis) med 38 %. Derfor skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af cabozantinib og potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, grapefrugtjuice).

Administration af den potente CYP3A4-induktor rifampicin (600 mg dagligt i 31 dage) til raske frivillige øgede cabozantinib-clearance (4,3 gange) og sænkede cabozantinibs plasmaeksposering (AUC) (efter en enkelt dosis) med 77 %. Langvarig samtidig administration af cabozantinib og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eller naturlægemidler, der indeholder perikon [*Hypericum perforatum*]) bør derfor undgås.

#### *Lægemidler til modificering af gastrisk pH*

Administration af protonpumpe-hæmmeren (PPI) esomeprazol (40 mg dagligt i 6 dage) sammen med en enkelt dosis 100 mg cabozantinib til raske frivillige resulterede ikke i nogen klinisk signifikant virkning på cabozantinibs plasmaeksposering (AUC). Dosisjustering er ikke nødvendig, når lægemidler til modificering af gastrisk pH (dvs. PPI'er, H<sub>2</sub>-receptorantagonister og antacida) administreres sammen med cabozantinib.

### *MRP2-hæmmere*

*In vitro* data viser, at cabozantinib er substrat for MRP2. Administration af MRP2-hæmmere kan derfor resultere i øgede cabozantinib-plasmakoncentrationer.

### *Galdesaltbindende midler*

Galdesaltbindende midler såsom colestyramin og colesvelam kan interferere med cabozantinib og påvirke absorptionen (eller reabsorptionen), hvilket kan resultere i nedsat eksponering (se pkt. 5.2). Den kliniske relevans af disse potentielle interaktioner er ukendt.

### Virkning af cabozantinib på andre lægemidler

Virkningen af cabozantinib på farmakokinetikken for kontrceptive steroider er ikke blevet undersøgt. Da uændret kontrceptiv virkning ikke kan garanteres, anbefales en yderligere antikonceptionsmetode, fx en barrieremetode.

Cabozantinibs virkning på warfarins farmakokinetik er ikke undersøgt. En interaktion med warfarin er mulig. INR-værdier skal monitoreres i tilfælde af en sådan kombination.

### *P-glykoprotein-substrater*

Cabozantinib var en hæmmer ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ) af, men ikke et substrat for P-gp-transportaktivitet i et to-rettet assay-system, der anvendte MDCK-MDR1-celler. Cabozantinib kan derfor have potentialet til at øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede P-gp-substrater. Patienter skal advares ved indtagelse af et P-gp-substrat (f.eks. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, colchicin, maraviroc, posaconazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan), mens de får cabozantinib.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/antikonception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal opfordres til at undgå at blive gravide, mens de får cabozantinib. Kvindelige partnere til mandlige patienter, der tager cabozantinib, skal også undgå at blive gravide. Mandlige og kvindelige patienter og deres partnere bør anvende effektive kontrceptionsmetoder under behandlingen og i mindst 4 måneder efter afsluttet behandling. Da orale kontrceptiva muligvis ikke kan betragtes som "effektive kontrceptionsmetoder", bør der samtidig anvendes en anden metode, fx en barrieremetode (se pkt. 4.5).

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af cabozantinib til gravide kvinder. Dyrestudier har vist embryo-føtale og teratogene virkninger (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Cabozantinib bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med cabozantinib.

### Amning

Det vides ikke, om cabozantinib og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. På grund af den potentielle skade for spædbarnet, bør mødre stoppe med at amme under behandling med cabozantinib og i mindst 4 måneder efter afsluttet behandling.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om human fertilitet. Baseret på ikke-kliniske sikkerhedsfund kan mandlig og kvindelig fertilitet blive kompromitteret af behandling med cabozantinib (se pkt. 5.3). Både mænd og kvinder bør tilrådes at søge rådgivning og overveje fertilitetsbevarende tiltag inden behandling.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Cabozantinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Cabozantinib er blevet forbundet med bivirkninger som træthed og svaghed. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### *Cabozantinib som monoterapi*

#### Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige alvorlige bivirkninger i RCC-populationen ( $\geq 1$  % incidens) er pneumoni, abdominalsmerter, diarré, kvalme, hypertension, emboli, hyponatriæmi, lungeemboli, opkastning, dehydrering, træthed, asteni, nedsat appetit, dyb venetrombose, svimmelhed, hypomagnesiæmi og palmoplantar erytrodysæstesisyndrom (PPES).

De hyppigste bivirkninger af en hvilken som helst grad (oplevet af mindst 25 % af patienterne) i RCC-populationen inkluderede diarré, træthed, kvalme, nedsat appetit, PPES, hypertension, vægttab, opkastning, dysgeusi, forstoppelse og forhøjet ASAT. Hypertension blev observeret oftere i gruppen af behandlings-naive RCC-patienter (67 %) sammenlignet med RCC-patienter efter tidligere VEGF-måltrettede behandling (37 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger i HCC-populationen ( $\geq 1$  % incidens) er hepatisk encefalopati, asteni, træthed, PPES, diarré, hyponatriæmi, opkastning, abdominalsmerter og trombocytopeni.

De hyppigste bivirkninger af en hvilken som helst grad (set hos mindst 25 % af patienterne) i HCC-populationen omfattede diarré, nedsat appetit, PPES, træthed, kvalme, hypertension og opkastning.

De mest almindelige alvorlige bivirkninger i DTC-populationen ( $\geq 1$  % incidens) er diarré, pleuraeffusion, pneumoni, lungeemboli, hypertension, anæmi, dyb venetrombose, hypocalcæmi, osteonekrose i kæben, smerter, palmoplantar erytrodysæstesisyndrom, opkastning og nedsat nyrefunktion.

De hyppigste bivirkninger af en hvilken som helst grad (set hos mindst 25 % af patienterne) i DTC-populationen omfattede diarré, PPES, hypertension, træthed, nedsat appetit, kvalme, stigning i alaninaminotransferase, stigning i aspartataminotransferase og hypocalcæmi.

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret i det samlede datasæt for patienter behandlet med cabozantinib-monoterapi i RCC, HCC og DTC (n = 1.128) eller rapporteret efter brug af cabozantinib efter markedsføring, er anført i tabel 2. Bivirkningerne er opført efter MedDRA systemorganklasser og hyppighedskategorier. Hyppigheder er baseret på bivirkninger af alle grader og defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter faldende alvorlighed.

**Tabel 2: Bivirkninger indberettet i kliniske studier eller i brug efter markedsføring hos patienter i behandling med cabozantinib som monoterapi**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Absces, pneumoni
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Meget almindelig	anæmi, trombocytopeni
Almindelig	neutropeni, lymfopeni
<b>Det endokrine system</b>	
Meget almindelig	hypothyroidisme*
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	nedsat appetit, hypomagnesiæmi, hypokaliæmi, hypoalbuminæmi
Almindelig	dehydrering, hypofosfatæmi, hyponatriæmi, hypocalcæmi, hyperkaliæmi, hyperbilirubinæmi, hyperglykæmi, hypoglykæmi
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	dysgeusi, hovedpine, svimmelhed
Almindelig	perifer neuropati <sup>a</sup>

Ikke almindelig	Kramper, cerebrovaskulær hændelse, posterior reversibelt encefalopati-syndrom
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Tinnitus
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	akut myokardieinfarkt
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Meget almindelig	hypertension, blødning <sup>b*</sup>
Almindelig	venetrombose <sup>c</sup>
Ikke almindelig	hypertensiv krise, arteriel trombose, arteriel emboli
Ikke kendt	aneurismer og arterielle dissektioner
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig	dysfoni, dyspnø, hoste
Almindelig	Lungeemboli
Ikke almindelig	Pneumothorax
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	diarré*, kvalme, opkastning, stomatitis, obstipation, abdominalsmerter, dyspepsi
Almindelig	gastrointestinal perforation*, pankreatitis, fistler*, gastroøsofageal reflukssygdom, hæmorider, orale smerter, mundtørhed, dysfagi
Ikke almindelig	Glossodyni
<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig	hepatisk encefalopati*
Ikke almindelig	kolestatisk hepatitis
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	palmoplantar erytrodysestesi-syndrom, udslæt
Almindelig	pruritus, alopeci, tør hud, acneiform dermatitis, ændret hårfarve, hyperkeratose, erytem
Ikke kendt	kutan vasculitis
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Meget almindelig	ekstremitetssmerter
Almindelig	muskelspasmer, artralgi
Ikke almindelig	osteonekrose i kæben
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Proteinuri
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	træthed, slimhindeinflammation, asteni, perifert ødem
<b>Undersøgelser<sup>d</sup></b>	
Meget almindelig	vægttab, forhøjet serum-ALAT, forhøjet serum-ASAT
Almindelig	forhøjet alkalisk fosfatase (ALP) i blodet, forhøjet GGT, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet amylase, forhøjet lipase, forhøjet kolesterol i blodet, forhøjede triglycerider i blodet
<b>Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer</b>	
Ikke almindelig	sårkomplikationer <sup>e</sup>

\*Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for yderligere detaljer.

<sup>a</sup> Herunder polyneuropati; perifer neuropati er hovedsageligt sensorisk

<sup>b</sup> Herunder epistaxis som den mest almindeligt rapporterede bivirkning

<sup>c</sup> Alle venøse tromboser herunder dyb venetrombose

<sup>d</sup> Baseret på rapporterede bivirkninger

<sup>e</sup> Nedsat heling, komplikationer på incisionsstedet og sårruptur

### *Cabozantinib i kombination med nivolumab som førstelinjebehandling ved fremskredent RCC*

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Når cabozantinib administreres i kombination med nivolumab, skal produktresuméet for nivolumab læses inden behandlingen indledes. For yderligere information om sikkerhedsprofilen for nivolumab monoterapi, henvises der til produktresuméet for nivolumab.

I datasættet for cabozantinib 40 mg dagligt i kombination med nivolumab 240 mg hver 2. uge ved RCC (n=320) med en opfølgingsperiode på mindst 16 måneder var de mest almindelige alvorlige bivirkninger (incidens  $\geq 1\%$ ) diarre, pneumonitis, lungeemboli, pneumoni, hyponatriæmi, pyreksi, binyrebarkinsufficiens, opkastning, dehydrering.

De hyppigste bivirkninger ( $\geq 25\%$ ) var diarre, træthed, palmoplantar erytrodysestesisyndrom, stomatitis, muskuloskeletale smerter, hypertension, udslæt, hypothyroidisme, nedsat appetit, kvalme, abdominalsmerter. Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate (grad 1 eller 2).

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er identificeret i det kliniske studie med cabozantinib i kombination med nivolumab, er anført i tabel 3 i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighedskategorier. Hyppigheder er baseret på bivirkninger af alle grader og defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter faldende alvorlighed.

**Tabel 3: Bivirkninger for cabozantinib i kombination med nivolumab**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	øvre luftvejsinfektion
Almindelig	Pneumoni
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Almindelig	eosinofili
<b>Immunsystemet</b>	
Almindelig	overfølsomhed (inklusive anafylaktisk reaktion)
Ikke almindelig	infusionsrelateret overfølsomhedsreaktion
<b>Det endokrine system</b>	
Meget almindelig	hypothyroidisme, hyperthyroidisme
Almindelig	adrenal insufficiens
Ikke almindelig	hypophysitis, tyroiditis
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	nedsat appetit
Almindelig	Dehydrering
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	dysgeusi, svimmelhed, hovedpine
Almindelig	perifer neuropati
Ikke almindelig	autoimmun encephalitis, Guillain-Barré syndrom, myastenisk syndrom
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Tinnitus
<b>Øjne</b>	
Almindelig	tørre øjne, sløret syn
Ikke almindelig	Uveitis
<b>Hjerte</b>	
Almindelig	artrieflimren, takykardi
Ikke almindelig	Myocarditis
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Hypertension
Almindelig	trombose <sup>a</sup>
Ikke almindelig	arteriel emboli
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig	dysfoni, dyspnø, hoste
Almindelig	pneumonitis, lungeemboli, epistaxis, pleuraeffusion
Ikke almindelig	Pneumothorax
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	diarré, opkastning, kvalme, obstipation, stomatitis, abdominalsmerter, dyspepsi
Almindelig	colitis, gastritis, orale smerter, mundtørhed, hæmorider
Ikke almindelig	pancreatitis, perforation af tyndtarmen <sup>b</sup> , glossodyn <sup>i</sup>
<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig	Hepatitis
Ikke kendt	galdegangstab ( <i>vanishing bile duct syndrome</i> ) <sup>c</sup>
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	palmoplantar erythrodysesthesisyndrom, udslæt <sup>d</sup> , pruritus
Almindelig	alopeci, tør hud, erythem, ændring af hårfarve
Ikke almindelig	psoriasis, urticaria
Ikke kendt	kutan vasculitis
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Meget almindelig	muskuloskeletale smerter <sup>e</sup> , artralgi, muskeltkræmper

Almindelig	Arthritis
Ikke almindelig	myopati, osteonekrose af kæben, fistel
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Meget almindelig	Proteinuri
Almindelig	nyresvigt, akut nyreskade
Ikke almindelig	Nefritis
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	ræthed, pyreksi, ødem
Almindelig	smerter, bryst smerter
<b>Undersøgelser<sup>f</sup></b>	
Meget almindelig	forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, hypofosfatæmi, hypocalcæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi, hyperglykæmi, lymfopeni, forhøjet alkalisk phosphatase, forhøjet lipase, forhøjet amylase, trombocytopeni, forhøjet kreatinin, anæmi, leukopeni, hyperkaliæmi, neutropeni, hypercalcæmi, hypoglykæmi, hypokaliæmi, forhøjet total bilirubin, hypermagnesiæmi, hypernatriæmi, vægttab
Almindelig	forhøjet kolesterol i blodet, hypertriglyceridæmi

Bivirkningshyppighederne i tabel 3 skyldes muligvis ikke kun nivolumab alene, men kan også skyldes underliggende sygdom eller kombinationen med nivolumab.

- <sup>a</sup> Trombose er en sammensat term, der omfatter portalvenetrombose, lungevenetrombose, lungetrombose, aortatrombose, arteriel trombose, dyb venetrombose, bækkenvenetrombose, vena cava-trombose, venøs trombose, venøs trombose i lemmer
- <sup>b</sup> Der er rapporteret tilfælde med dødelig udgang.
- <sup>c</sup> Med tidligere eller samtidig eksponering for immuncheckpointhæmmere.
- <sup>d</sup> Udslæt er en sammensat term, der omfatter dermatitis, akneiform dermatitis, bulløs dermatitis, eksfoliativt udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt og lægemiddeludslæt.
- <sup>e</sup> Muskuloskeletale smerter er en sammensat term, der omfatter rygsmerter, knoglesmerter, muskuloskeletale bryst smerter, muskuloskeletalt ubehag, myalgi, nakkesmerter, ekstremitetssmerter, smerter i rygsøjlen.
- <sup>f</sup> Laboratorieparametrenes hyppigheder afspejler den andel af patienter, som i laboratoriemålinger oplevede forværring i forhold til *baseline* (med undtagelse af vægttab, forhøjet kolesterol i blodet og hypertriglyceridæmi).

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Data for nedenstående bivirkninger er baseret på patienter, der fik CABOMETYX 60 mg oralt en gang dagligt som monoterapi i de pivotale studier i RCC efter tidligere VEGF-målrrettet behandling og i behandlingsnaivt RCC, i HCC efter forudgående systemisk behandling og i DTC hos patienter, der er refraktære over for eller uegnede til behandling med radioaktivt jod (RAI), hos hvem sygdommen er progredieret under eller efter tidligere systemisk behandling, eller hos patienter, der fik CABOMETYX 40 mg oralt en gang dagligt i kombination med nivolumab som førstelinjebehandling ved fremskredent RCC (pkt. 5.1).

#### Gastrointestinal (GI) perforation (se pkt. 4.4)

I studiet af RCC efter tidligere VEGF-målrrettet behandling (METEOR) blev der rapporteret GI-perforation hos 0,9 % (3/331) af de cabozantinib-behandlede RCC-patienter. Hændelserne var grad 2 eller 3.

Mediantiden til opståen var 10,0 uger.

I studiet af behandlingsnaivt RCC (CABOSUN), blev der rapporteret GI-perforationer hos 2,6 % (2/78) af de cabozantinib-behandlede patienter. Tilfældene var af grad 4 og 5.

I HCC-studiet (CELESTIAL) blev GI-perforationer rapporteret hos 0,9 % af de cabozantinib-behandlede patienter (4/467). Alle hændelser var grad 3 eller 4. Mediantiden til opståen var 5,9 uger.

I DTC-studiet (COSMIC-311) blev der rapporteret GI-perforation grad 4 hos en patient (0,6 %) af de cabozantinib-behandlede patienter og det opstod efter 14 ugers behandling.

I kombination med nivolumab som førstelinjebehandling ved fremskredent RCC (CA2099ER) var forekomsten af GI-perforationer 1,3 % (4/320) hos de behandlede patienter. Én hændelse var grad 3, to hændelser var grad 4 og en hændelse var grad 5 (letal).

Der er set dødelige perforationstilfælde i det kliniske cabozantinib-program.

#### Hepatisk encefalopati (se pkt. 4.4)

I HCC-studiet (CELESTIAL) blev hepatisk encefalopati (hepatisk encefalopati, encefalopati, hyperammonæmisk encefalopati) rapporteret hos 5,6 % af de cabozantinib-behandlede patienter (26/467); Grad 3-4-hændelser hos 2,8 % og én (0,2 %) grad 5-hændelse. Mediantiden til opståen var 5,9 uger. Der blev ikke rapporteret tilfælde af hepatisk encefalopati i RCC-studierne (METEOR, CABOSUN og CA2099ER) og i DTC-studiet (COSMIC-311).

#### Diarré (se pkt. 4.4)

I studiet af RCC efter forudgående VEGF-målrettet behandling (METEOR) blev diarré rapporteret hos 74 % af de cabozantinib-behandlede RCC-patienter (245/331); Grad 3-4-hændelser hos 11 %. Mediantiden til opståen var 4,9 uger.

I det behandlingsnaive RCC-studie (CABOSUN) blev diarré rapporteret hos 73 % af de cabozantinib-behandlede patienter (57/78); grad 3-4-hændelser hos 10 %.

I HCC-studiet (CELESTIAL) blev diarré rapporteret hos 54 % af de cabozantinib-behandlede patienter (251/467); grad 3-4-hændelser hos 9,9 %. Mediantiden til opståen var 4,1 uger. Diarré førte til dosisændringer, -afbrydelser og -seponeringer hos henholdsvis 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) og 5/467 (1 %) af studiepersonerne.

I DTC-studiet (COSMIC-311) blev der rapporteret diarré hos 62 % af de cabozantinib-behandlede patienter (105/170); grad 3-4 hændelser hos 7,6 %. Diarré førte til dosisreduktion og -afbrydelse hos henholdsvis 24/170 (14 %) og 36/170 (21 %) af studiepersonerne.

I kombination med nivolumab som førstelinjebehandling ved fremskredent RCC (CA2099ER) var forekomsten af diarré rapporteret hos 64,7 % (207/320) af de behandlede patienter; grad 3-4 hændelser hos 8,4 % (27/320). Mediantid til indtræden af alle hændelser var 12,9 uger. Dosisforsinkelse eller -reduktion fandt sted hos 26,3 % (84/320) af patienterne og seponering hos 2,2 % (7/320) af patienterne med diarré.

#### Fistler (se pkt. 4.4)

I studiet af RCC efter tidligere VEGF-målrettet behandling (METEOR) blev der rapporteret fistler hos 1,2 % (4/331) af de cabozantinib-behandlede patienter, herunder analfistler hos 0,6 % (2/331). En hændelse var grad 3, resten var grad 2. Mediantiden til opståen var 30,3 uger.

I studiet af behandlingsnaivt RCC (CABOSUN) blev der ikke rapporteret tilfælde af fistler.

I HCC-studiet (CELESTIAL) blev fistler rapporteret hos 1,5 % (7/467) af HCC-patienterne. Mediantiden til opståen var 14 uger.

I DTC-studiet (COSMIC-311) blev der rapporteret tilfælde af fistler (to analfistler og en svælgfistel) hos 1,8 % (3/170) af de cabozantinib-behandlede patienter.

I kombination med nivolumab som førstelinjebehandling ved fremskredent RCC (CA2099ER) var forekomsten af fistler rapporteret hos 0,9 % (3/320) af de behandlede patienter og alvorligheden var grad 1. Letale fistler er forekommet i det kliniske program med cabozantinib.

#### Hæmoragi (se pkt. 4.4)

I studiet af RCC efter tidligere VEGF-målrettet behandling (METEOR) var forekomsten af alvorlige blødningshændelser (grad  $\geq 3$ ) 2,1 % (7/331) hos cabozantinib-behandlede RCC-patienter. Mediantiden til opståen var 20,9 uger.

I studiet af behandlingsnaivt RCC (CABOSUN) var forekomsten af alvorlige blødningshændelse (grad  $\geq 3$ ) 5,1 % (4/78) hos cabozantinib-behandlede RCC-patienter.

I HCC-studiet (CELESTIAL) var forekomsten af alvorlige hæmoragiske hændelser (grad  $\geq 3$ ) 7,3 % hos cabozantinib-behandlede patienter (34/467). Mediantiden til opståen var 9,1 uger.

I kombination med nivolumab som førstelinjebehandling ved fremskredent RCC (CA2099ER) var forekomsten af  $\geq$  grad 3 hæmoragi rapporteret hos 1,9 % (6/320) af de behandlede patienter.

I DTC-studiet (COSMIC-311) var forekomsten af alvorlige blødningshændelser (grad  $\geq 3$ ) 2,4 % hos cabozantinib-behandlede patienter (4/170). Mediantiden til opståen var 80,5 dage.

Der var dødelige tilfælde i det kliniske cabozantinib-program.

#### Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES) (se pkt. 4.4)



Der blev ikke rapporteret tilfælde af PRES i METEOR-, CABOSUN-, CA2099ER- eller CELESTIAL-studierne, men PRES er blevet rapporteret hos en patient i DTC-studiet (COSMIC-311) og i sjældne tilfælde i andre kliniske studier (hos 2/4872 studiepersoner; 0,04 %).

#### Forhøjede leverenzymmer ved cabozantinib i kombination med nivolumab ved RCC

I et klinisk studie med tidligere ubehandlede patienter med RCC, der modtog cabozantinib i kombination med nivolumab, blev der observeret en højere forekomst af grad 3 og 4 forhøjet ALAT (10,1 %) og forhøjet ASAT (8,2 %) i forhold til cabozantinib monoterapi hos patienter med fremskredent RCC (ALAT steg med 3,6 % og ASAT steg med 3,3 % i METEOR studiet). Mediantiden til indtræden af grad  $\geq 2$  forhøjet ALAT eller ASAT var 10,1 uger (interval: 2,0-106,6 uger; n=85). Hos patienter med grad  $\geq 2$  forhøjet ALAT eller ASAT forekom der resolution af forhøjelserne til grad 0-1 hos 91 % med en mediantid til resolution på 2,29 uger (interval: 0,4-108,1 uger).

Blandt de 45 patienter med grad  $\geq 2$  forhøjet ALAT eller ASAT hvor enten cabozantinib (n=10) eller nivolumab (n=10) administreret som enkeltstof eller i kombination (n=25) blev genoptaget, blev der observeret tilbagefald af grad  $\geq 2$  forhøjet ALAT eller ASAT hos 4 patienter der modtog cabozantinib, hos 3 patienter der modtog nivolumab, og hos 8 patienter der modtog både cabozantinib og nivolumab.

#### Hypothyreoidisme

I studiet af RCC efter tidligere VEGF-målrrettet behandling (METEOR) var forekomsten af hypothyreoidisme 21 % (68/331).

I studiet af behandlingsnaivt RCC (CABOSUN) var forekomsten af hypothyreoidisme 23 % (18/78) hos cabozantinib-behandlede RCC-patienter.

I HCC-studiet (CELESTIAL) var forekomsten af hypothyreoidisme 8,1 % (38/467) hos cabozantinib-behandlede patienter og grad 3 hændelser forekom hos 0,4 % (2/467).

I DTC-studiet (COSMIC-311) var forekomsten af hypothyreoidisme 2,4 % (4/170), alle grad 1-2, ingen krævede ændring af behandlingen.

I kombination med nivolumab som førstelinjebehandling ved fremskredent RCC (CA2099ER) var forekomsten af hypothyreoidisme 35,6 % (114/320) hos behandlede patienter.

#### Pædiatrisk population (se pkt. 5.1)

I ADVL1211-studiet, et begrænset dosiseskaleringsstudie af cabozantinib hos pædiatriske og unge patienter med tilbagevendende eller refraktære solide tumorer, inklusive CNS-tumorer, blev følgende hændelser: forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (meget almindelig, 76,9 %), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) (meget almindelig, 71,8 %), nedsat lymfocytaltal (meget almindelig, 48,7 %), nedsat neutrofiltal (meget almindelig, 35,9 %), og forhøjet lipase (meget almindelig, 33,3 %) observeret med en højere hyppighed hos alle forsøgspersoner på tværs af alle dosisgrupper inkluderet i sikkerhedspopulationen (N = 39) sammenlignet med voksne. Den øgede hyppighed for disse Preferred Terms (PTs) vedrører enhver grad såvel som grad 3/4 af disse bivirkninger. De rapporterede bivirkninger er kvalitativt i overensstemmelse med den anerkendte sikkerhedsprofil for cabozantinib i voksne populationer. Det lille antal forsøgspersoner udelukker dog en endelig vurdering af tendenser og hyppigheder og yderligere sammenligning med den anerkendte sikkerhedsprofil for cabozantinib.

I ADVL1622-studiet af cabozantinib hos børn og unge voksne med følgende solide tumor-strata: Ewings sarkom, rhabdomyosarkom, non-rhabdomyosarkom bløddelssarkom (NRSTS), osteosarkom, Wilms tumor og andre sjældne solide tumorer (ikke-statistisk kohorte), var sikkerhedsprofilen for cabozantinib-behandlede børn og unge voksne i alle strata sammenlignelige med den, der blev observeret hos voksne behandlet med cabozantinib.

Der er blevet observeret epifyse-udvidelse hos børn med åbne vækstplader, når de blev behandlet med cabozantinib.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er ingen specifik behandling af overdosering med cabozantinib, og mulige symptomer på overdosering er ikke blevet fastlagt.

Ved mistanke om overdosering bør behandlingen med cabozantinib afbrydes og understøttende behandling initieres. Metaboliske, kliniske laboratorieparametre bør monitoreres mindst en gang om ugen, eller hvad der anses for klinisk passende, for at vurdere mulige ændringstendenser. Bivirkninger på grund af overdosering skal behandles symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk middel, proteinkinase-hæmmer, ATC-kode: L01EX07.

#### Virkningsmekanisme

Cabozantinib er et lille molekyle, der hæmmer multiple receptor-tyrosinkinaser (RTK'er) impliceret i tumurvækst og angiogenese, patologisk knogleremodellering, lægemiddelresistens og metastatisk progression af cancer. Cabozantinib er blevet evalueret for dets hæmmende aktivitet på en række kinaser og blev identificeret som en hæmmer af MET- (hepatocyt vækstfaktor-receptorprotein) og VEGF- (vaskulær endotelial vækstfaktor) receptorer. Derudover hæmmer cabozantinib andre tyrosinkinaser inklusive GAS6-receptoren (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER, stamcellefaktor-receptoren (KIT), TRKB, Fms-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3) og TIE-2.

#### Farmakodynamisk virkning

Cabozantinib udviste dosis-relateret hæmning af tumurvækst og tumorregression og/eller hæmmede metastase i en lang række præ-kliniske tumormodeller.

#### Hjerteelektrofysiologi

En forlængelse i forhold til *baseline* i korrigeret QT-interval efter Fridericia (QTcF) på 10-15 ms på dag 29 (men ikke på dag 1) efter indledning af behandling med cabozantinib (ved en dosis på 140 mg en gang dagligt) blev observeret i et kontrolleret klinisk studie med patienter med medullær thyroideacancer. Denne virkning var ikke forbundet med en ændring i elektrokardiogramets morfologi eller nye rytmer. Ingen cabozantinib-behandlede patienter i dette studie havde en bekræftet QTcF >500 ms og heller ingen af de cabozantinib-behandlede patienter i RCC- eller HCC-studier (ved en dosis på 60 mg).

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Nyrecellekarcinom*

##### Randomiseret studie hos RCC-patienter som tidligere har modtaget vaskulær endothelvækstfaktor (VEGF) målrettet behandling (METEOR):

CABOMETYX' sikkerhed og virkning, ved behandling af nyrecellekarcinom efter tidligere vaskulær endothelvækstfaktor (VEGF) målrettet behandling, blev evalueret i et randomiseret, åbent fase III-multicenterstudie (METEOR). Patienter (N=658) med fremskreden RCC med en clearcelle-komponent, der tidligere havde fået mindst 1 VEGF-receptor-tyrosinkinasehæmmer (VEGFR TKI), blev randomiseret (1:1) til at få cabozantinib (N=330) eller everolimus (N=328). Patienterne kunne have fået andre tidligere behandlinger, herunder cytokiner, og antistoffer rettet mod VEGF- eller PD-1- (programmeret celledød-1) receptoren eller dens ligander. Patienter med behandlede hjernemetastaser blev inkluderet. Progressionsfri

overlevelse (PFS) blev vurderet radiologisk af en blindet uafhængig komité, og den primære analyse blev udført blandt de første 375 randomiserede patienter. Sekundære virkningsendepunkter var objektiv responsrate (ORR) og samlet overlevelse (OS). Tumorvurdering blev udført hver 8. uge de første 12 måneder og derefter hver 12. uge.

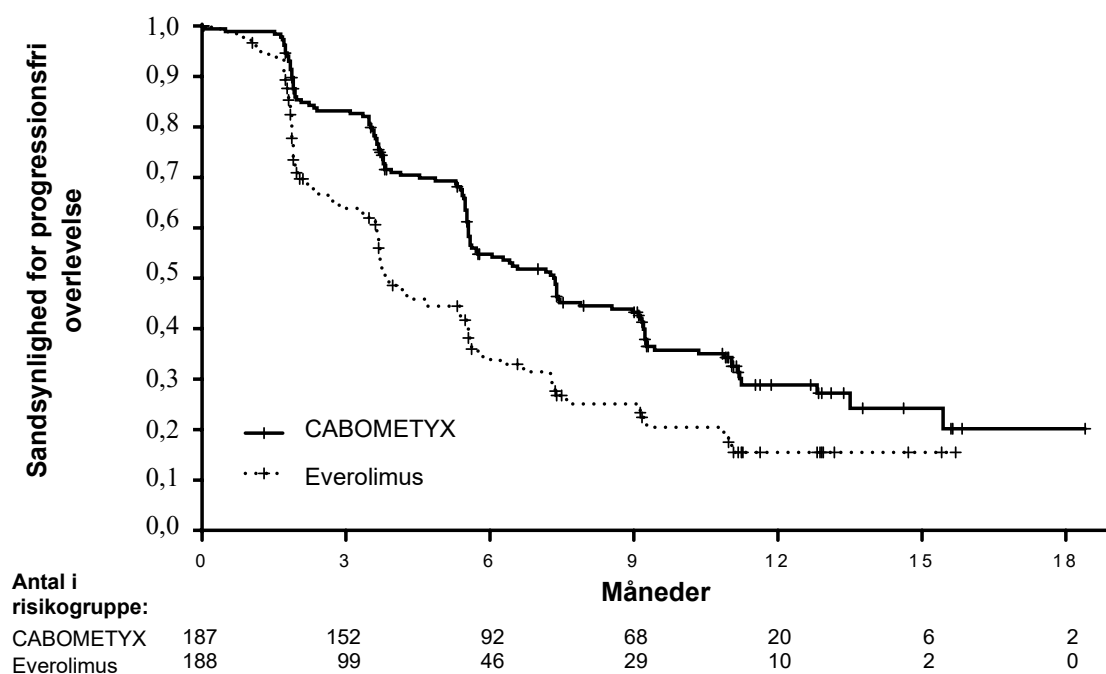
De demografiske data ved *baseline* og sygdoms karakteristika var sammenlignelige mellem cabozantinib- og everolimus-gruppen. Størstedelen af patienterne var mænd (75 %) med en medianalder på 62 år. 71 % havde fået kun én tidligere VEGFR TKI; 41 % af patienterne havde fået sunitinib som deres eneste tidligere VEGFR TKI. I henhold til kriterierne fra *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) for prognostisk risiko-kategori var 46 % i risikogruppen lav (0 risikofaktorer), 42 % var i risikogruppen middel (1 risikofaktor), og 13 % var i risikogruppen høj (2 eller 3 risikofaktorer). 54 % af patienterne havde 3 eller flere organer med metastatisk sygdom, herunder lunger (63 %), lymfekirtler (62 %), lever (29 %) og knogler (22 %). Den mediane behandlingsvarighed var 7,6 måneder (0,3-20,5) for patienter, der fik cabozantinib, og 4,4 måneder (0,21-18,9) for patienter, der fik everolimus.

Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring i PFS for cabozantinib sammenlignet med everolimus (figur 1 og tabel 4). En planlagt interimanalyse af OS, udført på tidspunktet for PFS-analysen, nåede ikke interimgrænsen for statistisk signifikans (202 hændelser, HR=0,68 [0,51-0,90], p=0,006). I en efterfølgende, ikke-planlagt interimanalyse af OS blev der påvist en statistisk signifikant forbedring hos patienter, der var randomiseret til cabozantinib, sammenlignet med everolimus (320 hændelser, median på 21,4 måneder vs. 16,5 måneder; HR=0,66 [0,53- 0,83]; p=0,0003; figur 2). Der blev observeret sammenlignelige resultater for OS ved en follow-up analyse (deskriptiv) i 430 hændelser.

Eksplorative analyser af PFS og OS i *intent to treat* (ITT-) populationen har også vist konsistente resultater til fordel for cabozantinib sammenlignet med everolimus i forskellige undergrupper i henhold til alder (<65 vs. ≥65, køn, MSKCC-risikogruppe (gunstig, middel, høj), ECOG-status (0 vs. 1), varighed fra diagnose til randomisering (<1 år vs. ≥1 år), tumor MET-status (høj vs. lav vs. ukendt), knoglemetastaser (fravær vs. tilstedeværelse), viscerale metastaser (fravær vs. tilstedeværelse), viscerale og knoglemetastaser (fravær vs. tilstedeværelse), antal tidligere VEGFR-TKIs (1 vs. ≥2), varighed af første VEGFR-TKI (≤6 måneder vs. >6 måneder).

Objektive responsrater er opsummeret i tabel 5.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse bedømt radiologisk af en uafhængig komité, hos RCC patienter efter tidligere vaskulær endothelvækstfaktor (VEGF) målrettet behandling (første 375 randomiserede patienter) (METEOR)**

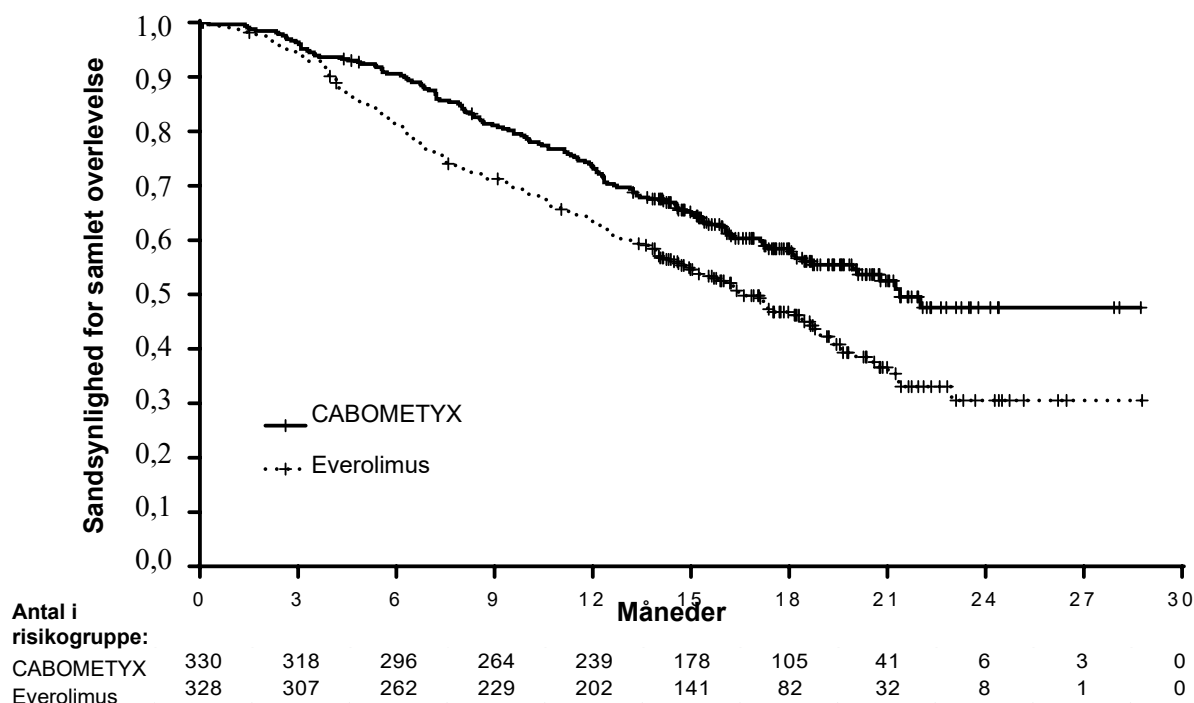


**Tabel 4: Oversigt over PFS, bedømt radiologisk af en uafhængig komité hos RCC patienter efter tidligere vaskulær endothelvækstfaktor (VEGF) målrettet behandling (METEOR)**

Endepunkt	Population ved den primære PFS-analyse		ITT-population	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Middel-PFS (95 % CI), måneder	7,4 (5,6-9,1)	3,8 (3,7-5,4)	7,4 (6,6-9,1)	3,9 (3,7-5,1)
HR (95 % CI), p-værdi <sup>1</sup>	0,58 (0,45-0,74), p<0,0001		0,51 (0,41-0,62), p<0,0001	

<sup>1</sup> stratificeret log-ranktest

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse hos RCC patienter efter tidligere vaskulær endothelvækstfaktor (VEGF) målrettet behandling (METEOR)**



**Tabel 5: Oversigt over ORR-resultater iht. en uafhængig radiologisk komité (IRC) og investigator, hos RCC patienter efter tidligere vaskulær endothelvækstfaktor (VEGF) målrettet behandling**

Endepunkt	Primæranalyse ORR <i>ITT</i> -population (IRC)		ORR iht. investigator <i>ITT</i> -population	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (kun delvise responser) (95 % CI)	17 % (13-22 %)	3 % (2-6 %)	24 % (19-29 %)	4 % (2-7 %)
p-værdi <sup>1</sup>	p<0,0001		p<0,0001	
Delvist respons	17 %	3 %	24 %	4 %
Mediantid til første respons, måneder (95 % CI)	1,91 (1,6-11,0)	2,14 (1,9-9,2)	1,91 (1,3-9,8)	3,50 (1,8-5,6)
Stabil sygdom som bedste respons	65 %	62 %	63 %	63 %
Progressiv sygdom som bedste respons	12 %	27 %	9 %	27 %

<sup>1</sup> chi i anden-test

Randomiseret studie hos behandlingsnaive nyrecellekarcinom patienter (CABOSUN)

Sikkerhed og effekt af CABOMETYX til behandling af behandlingsnaivt nyrecellekarcinom blev evalueret i et randomiseret, open-label, multicenter studie (CABOSUN). Patienter (N=157) med tidligere ubehandlet, lokal fremskreden eller metastatisk RCC med en klar cellekomponent blev randomiseret (1:1) til behandling med cabozantinib (N=79) eller sunitinib (N=78). Patienterne skulle have middel eller høj sygdomsrisiko som

defineret af International Metastatic RCC Database Consortium's (IMDC) risikogruppe kategorier. Patienterne blev stratificeret efter IMDC-risikogruppe og tilstedeværelse af knoglemetastaser (ja/nej). Ca. 75 % af patienterne havde fået foretaget nefrektomi før behandlingens start.

For middel sygdomsrisiko, blev en eller to af de følgende faktorer mødt, mens der for høj risiko blev mødt tre eller flere faktorer: tid fra diagnose af RCC til systemisk behandling < 1 år, Hgb < LLN, korrigeret calcium > ULN, KPS < 80 %, neutrofiltælling > ULN og trombocytal > ULN.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS). Sekundære effekt-endepunkter var objektiv responsrate (ORR) og samlet overlevelse (OS). Vurdering af tumor blev udført hver 12. uge.

De grundlæggende demografiske og sygdoms karakteristika var ens mellem cabozantinib og sunitinib-armene ved *baseline*. Størstedelen af patienterne var mænd (78 %) med en medianalder på 62 år. Patientfordelingen ifølge IMDC risikogrupperne var 81 % middel risiko (1-2 risikofaktorer) og 19 % høj risiko ( $\geq 3$  risikofaktorer). De fleste patienter (87 %) havde en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status på 0 eller 1; 13 % havde en ECOG performance status på 2. 36 % af patienterne havde knoglemetastaser.

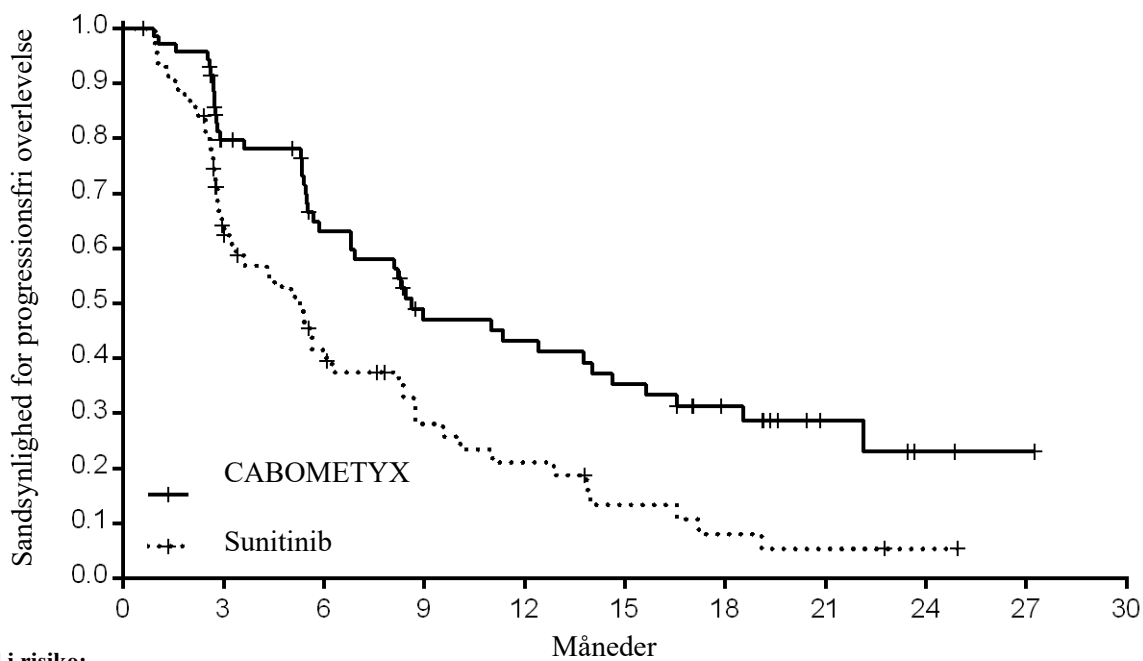
En statistisk signifikant forbedring i PFS, som efterfølgende blev vurderet af en blindet, uafhængig radiologisk komité (IRC), blev påvist for cabozantinib sammenlignet med sunitinib (figur 3 og tabel 6). Resultaterne af de analyser af PFS, som investigatorene fastlagde og de analyser, der blev fastlagt af IRC, var konsistente.

Både patienter med positiv og negativ MET-status opnåede en gunstig effekt af cabozantinib sammenlignet med sunitinib, med større aktivitet hos patienter med positiv MET-status sammenlignet med patienter med negativ MET-status (HR = 0,32 (0,16; 0,63) vs 0,67 (0,37; 1,23)).

Cabozantinib-behandling var forbundet med en tendens til længere overlevelse sammenlignet med sunitinib (tabel 6). Undersøgelsen var ikke designet med henblik på OS-analyse og data er ikke fuldt udviklet.

Objektive responsrate-værdier (ORR) er opsummeret i tabel 6.

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse ved IRC hos behandlings-naive RCC-patienter**



Antal i risiko:

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

**Tabel 6: Resultat af effekt på behandlingsnaive RCC-patienter (ITT-population, CABOSUN)**

	<b>CABOMETYX (N=79)</b>	<b>Sunitinib (N=78)</b>
<b>Progressionsfri overlevelse (PFS) pr. IRC<sup>a</sup></b>		
Median PFS i måneder (95% CI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); stratificeret <sup>b,c</sup>	0,48 (0,32; 0,73)	
Tosidet stratificeret log-rank p-værdi <sup>b</sup>	p=0,0005	
<b>Progressionsfri overlevelse (PFS) pr. Investigator</b>		
Median PFS i måneder (95% CI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); stratificeret <sup>b,c</sup>	0,56 (0,37; 0,83)	
Tosidet stratificeret log-rank p-værdi <sup>b</sup>	p=0,0042	
<b>Samlet overlevelse</b>		
Median OS i måneder (95% CI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI) ; stratificeret <sup>b,c</sup>	0,74 (0,47; 1,14)	
<b>Objektiv responsrate n (%) per IRC</b>		
Fuldstændig respons	0	0
Delvis respons	16 (20)	7 (9)
ORR (Kun delvis respons)	16 (20)	7 (9)
Stabil sygdom	43 (54)	30 (38)
Progressiv sygdom	14 (18)	23 (29)
<b>Objektiv responsrate n (%) pr. Investigator</b>		
Fuldstændig respons	1 (1)	0
Delvis respons	25 (32)	9 (12)
ORR (Kun delvis respons)	26 (33)	9 (12)
Stabil sygdom	34 (43)	29 (37)
Progressiv sygdom	14 (18)	19 (24)

<sup>a</sup> i overensstemmelse med EU-censurering

<sup>b</sup> Stratificeringsfaktorer pr. IxRS omfatter IMDC-risikokategorier (middel risiko, høj risiko og knoglemetastaser (ja,nej))

<sup>c</sup> Estimeret ved hjælp af Cox proportional risikomodell justeret for stratificeringsfaktorer pr. IxRS. Hazard Ratio <1 indikerer progressionsfri overlevelse til fordel for cabozantinib.

*Randomiseret fase 3-studie med cabozantinib i kombination med nivolumab versus sunitinib (CA2099ER)*

Sikkerhed og virkning af cabozantinib 40 mg oralt dagligt i kombination med nivolumab 240 mg administreret intravenøst hver 2. uge som førstelinjebehandling af fremskredent/metastatisk RCC blev undersøgt i et randomiseret, åbent fase 3-studie (CA2099ER). Studiet inkluderede patienter (18 år eller derover) med fremskredent eller metastatisk RCC med en *clear cell*-komponent, *Karnofsky Performance Status* (KPS)  $\geq 70$  % og målbar sygdom iht. RECIST v1.1, uanset PD-L1-status eller IMDC-risikogruppe. Patienter med autoimmun sygdom eller en sygdomstilstand, der krævede systemisk immunsuppression, patienter der tidligere blev behandlet med en anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 eller et anti-CTLA-4 antistof, patienter med dårligt kontrolleret hypertension trods antihypertensiv behandling, patienter med aktive hjernemetastaser samt patienter med ukontrolleret binyrebarkinsufficiens blev udelukket fra studiet. Patienterne blev stratificeret efter IMDC-prognosescore, PD-L1 tumorekspression og region.

I alt blev 651 patienter randomiseret til at modtage enten cabozantinib 40 mg oralt en gang dagligt i kombination med nivolumab 240 mg (n = 323) administreret intravenøst hver 2. uge, eller sunitinib (n = 328) 50 mg dagligt, administreret oralt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet med nivolumab administreret op til 24 måneder. Behandling efter initial investigatorvurderet RECIST, version 1.1-defineret progression var tilladt, hvis patienten efter investigators vurdering oplevede klinisk fordel og tolererede studiemedicinen. Den første tumorvurdering efter *baseline* blev udført 12 uger ( $\pm 7$  dage) efter randomisering. Efterfølgende tumorvurderinger blev foretaget hver 6. uge ( $\pm 7$  dage) indtil uge 60 og herefter hver 12. uge ( $\pm 14$  dage) indtil radiografisk progression, bekræftet ved *Blinded Independent Central Review* (BICR). Den primære virkningsparameter



var PFS som bestemt ved BICR. Yderligere virkningsparametre inkluderede OS og ORR som sekundære endepunkter.

*Baseline*-karakteristika var generelt velbalancerede mellem de to grupper. Medianalderen var 61 år (28-90) med 38,4 %  $\geq$  65 år og 9,5 %  $\geq$  75 år. Størstedelen af patienterne var mænd (73,9 %) og kaukasiere (81 %). Otte procent af patienterne var asiatiske, 23,2 % og 76,5 % af patienterne havde en KPS ved *baseline* på henholdsvis 70 til 80 % og 90 til 100 %. Patientdistributionen baseret på IMDC risikogrupper var 22,6 % lav, 57,6 % mellem og 19,7 % høj. 72,5 % af patienterne havde PD-L1-tumorekspression  $<$  1 % eller ubestemmelig, og 24,9 % af patienterne havde PD-L1-tumorekspression  $\geq$  1 %. 11,5 % af patienterne havde tumorer med sarkomatoid uddifferentiering. Den mediane behandlingsvarighed var 14,26 måneder (0,2-27,3 måneder) hos patienter behandlet med cabozantinib i kombination med nivolumab og 9,23 måneder (0,8 -27,6 måneder) hos patienter behandlet med sunitinib.

Studiet viste en statistisk signifikant fordel i PFS, OS og ORR for patienter randomiseret til cabozantinib i kombination med nivolumab sammenlignet med patienter randomiseret til sunitinib. Virkningsresultater fra den primære analyse (minimum opfølgingsperiode på 10,6 måneder), median opfølgingsperiode på 18,1 måneder) er vist i tabel 7.

**Tabel 7: Virkningsresultater (CA2099ER)**

	<b>Nivolumab + cabozantinib (n = 323)</b>	<b>Sunitinib (n = 328)</b>
<b>PFS per BICR</b>		
Hændelser	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
<i>Hazard ratio</i> <sup>a</sup>	0,51	
95 % CI	(0,41; 0,64)	
p-værdi <sup>b, c</sup>	$<$ 0,0001	
Median (95 % CI) <sup>d</sup>	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97 ; 9,69)
<b>OS</b>		
Hændelser	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
<i>Hazard ratio</i> <sup>a</sup>	0,60	
98,89 % CI	(0,40; 0,89)	
p-værdi <sup>b, c, e</sup>	0,0010	
Median (95 % CI)	N.E.	N.E. (22,6 ; N.E.)
Hyppighed (95 % CI)		
Ved 6 måneder	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
<b>PRR per BICR (CR +PR)</b>	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % CI) <sup>f</sup>	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Forskel i ORR (95 % CI) <sup>g</sup>	28,6 (21,7; 35,6)	
p-værdi <sup>h</sup>	$<$ 0,0001	
Komplet respons (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Partielt respons (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabil sygdom (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
<b>Median responsvarighed<sup>d</sup></b>		
Måneder (interval)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
<b>Mediantid til respons</b>		
Måneder (interval)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

<sup>a</sup> Stratificeret Cox proportional risikomodel. *Hazard ratio* er nivolumab og cabozantinib over sunitinib

<sup>b</sup> 2-sidet p-værdi fra stratificeret regulær log-rank test.

<sup>c</sup> Log-rank test stratificeret efter IMDC prognostisk risikoscore (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tumor ekspression ( $\geq$ 1 % versus  $<$ 1 % eller ubestemmelig) og region (USA/Canada/Vesteuropa/Nordeuropa, ROW) som angivet i IRT.

<sup>d</sup> Baseret på Kaplan-Meier-estimerer.

<sup>e</sup> Grænse for statistisk signifikant p-værdi  $<$  0,0111.

<sup>f</sup> CI baseret på Clopper and Pearson metoden.

<sup>g</sup> Strata justeret forskel i objektiv responsrate (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) baseret på DerSimonian and Laird.

<sup>h</sup> 2-sidet p-værdi fra CMH test.

NE = ikke estimerbar

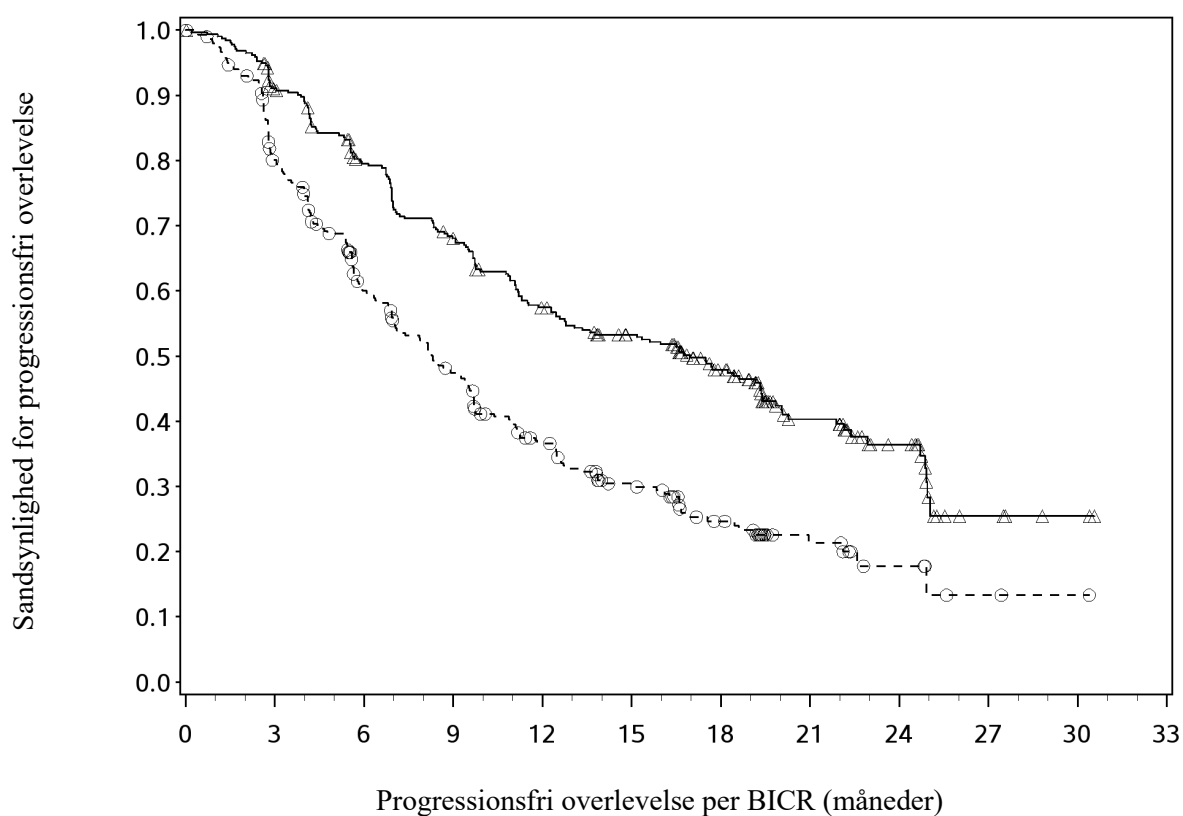
Primæranalysen af PFS inkluderede censurering af ny anti-cancer-behandling (tabel 7). Resultaterne for PFS med og uden censurering af ny anti-cancer-behandling var konsistente.

Der blev observeret PFS-fordel i cabozantinib i kombination med nivolumab armen *versus* sunitinib uanset PD-L1-tumorekspression. Median-PFS for PD-L1-tumorekspression  $\geq 1\%$  var 13,08 måneder for cabozantinib i kombination med nivolumab, og 4,67 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,45, 95 % CI: 0,29; 0,68). For PD-L1-tumorekspression  $< 1\%$  var median-PFS 19,84 måneder for cabozantinib i kombination med nivolumab, og 9,26 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,50, 95 % CI: 0,38; 0,65).

Der blev observeret PFS-fordel i cabozantinib i kombination med nivolumab armen *versus* sunitinib uanset IMDC risikogruppe. Median-PFS i lavrisikogruppen blev ikke nået for cabozantinib i kombination med nivolumab og var 12,81 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,60, 95 % CI: 0,37; 0,98). Median-PFS i mellemrisikogruppen var 17,71 måneder for cabozantinib i kombination med nivolumab og 8,38 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,54, 95 % CI: 0,41; 0,73). Median PFS i højrisikogruppen var 12,29 måneder for cabozantinib i kombination med nivolumab og 4,21 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,36, 95 % CI: 0,23; 0,58).

Der blev udført en opdateret PFS- og OS-analyse, da alle patienter havde en minimum opfølgingsperiode på 16,0 måneder og en median opfølgingsperiode på 23,5 måneder (se figur 4 og 5). PFS *hazard ratio* var 0,52 (95 % CI: 0,43; 0,64). OS *hazard ratio* var 0,66 (95 % CI: 0,50; 0,87). Opdaterede virkningsdata (PFS og OS) i undergrupperne for IMDC risikogrupper og PD-L1-ekspressionsniveauer bekræftede de originale resultater. Med den opdaterede analyse blev median-PFA nået for lavrisikogruppen.

**Figur 4: Kaplan-Meier kurver for PFS (CA2099ER)**

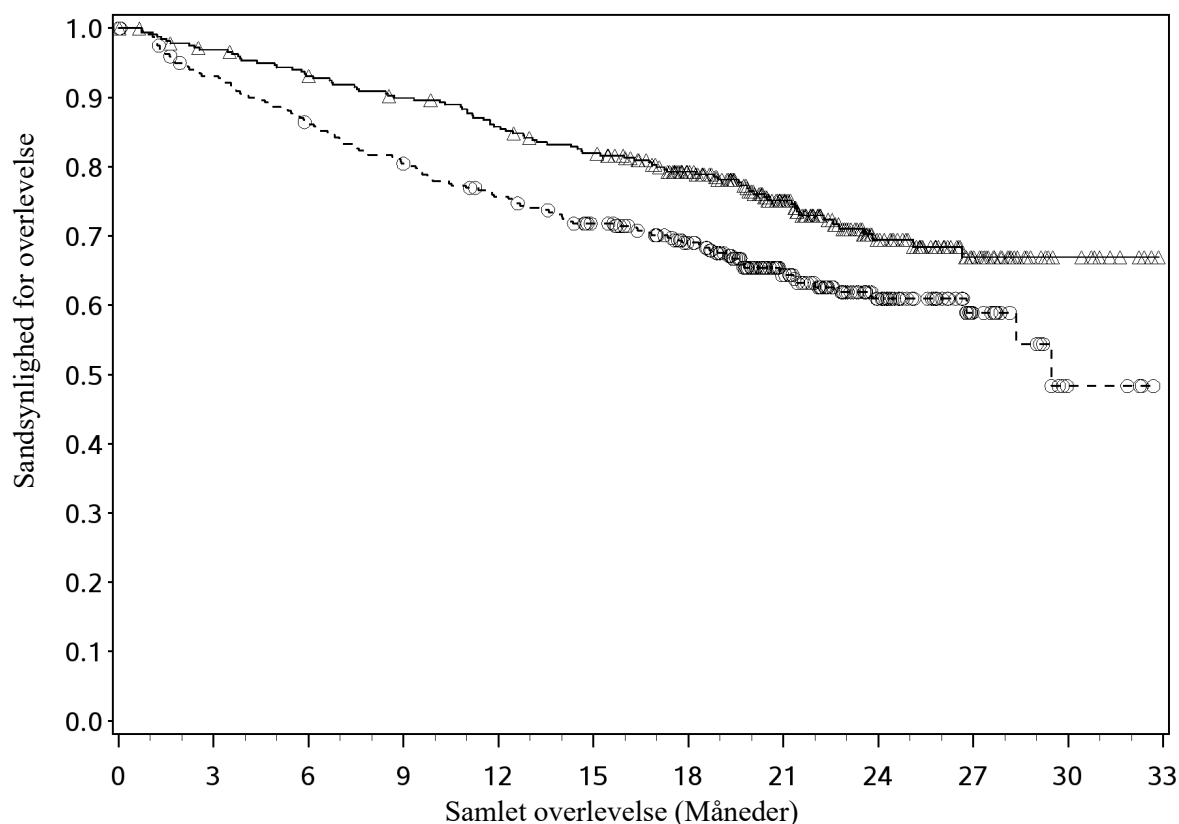


Antal studiepersoner i risikogruppe

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Nivolumab + cabozantinib	323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib	328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (hændelser: 175/323), median og 95,0 % CI: 16,95 (12,58; 19,38)  
 --○-- Sunitinib (hændelser: 206/328), median og 95,0 % CI: 8,31 (6,93; 9,69)

**Figur 5: Kaplan-Meier kurver for OS (CA2099ER)**



Antal studiepersoner i risikogruppe

Nivolumab + cabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Nivolumab + cabozantinib (hændelser: 86/323), median og 95 % CI: NE

--○-- Sunitinib (hændelser: 116/328), median og 95 % CI: 29,47 (28,35; NE)

### Levercellekræft

#### Kontrolleret studie med patienter som modtog sorafenib (CELESTIAL)

Sikkerheden og virkningen af CABOMETYX blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (CELESTIAL). Patienter (n=707) med HCC, der ikke kan behandles med kurativ behandling og som tidligere havde fået sorafenib til fremskreden sygdom, blev randomiseret (2:1) til at få cabozantinib (n=470) eller placebo (n=237). Patienterne måtte gerne have fået en anden tidligere systemisk behandling for fremskreden sygdom ud over sorafenib. Randomisering blev stratificeret ved sygdomsætiologi (HBV [med eller uden HCV], HCV [uden HBV] eller andet), geografisk region (Asien, andre regioner) og ved forekomst af ekstrahepatisk sygdomsspredning og/eller makrovaskulære invasioner (Ja/Nej).

Det primære effekt-endpoint var samlet overlevelse (OS). Sekundære effekt-endpoints var progressionsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR), som vurderet af investigator ved anvendelse af Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. Tumorvurderinger blev udført hver 8. uge. Studiepersonerne fortsatte blindet studie-behandling efter radiologisk sygdomsprogression, såfremt de oplevede klinisk effekt eller indtil behov for efterfølgende systemisk eller leverrettet lokal anticancer-behandling. Crossover fra placebo til cabozantinib var ikke tilladt i den blandede behandlingsfase.

Demografiske og sygdomskaraktistika ved baseline var ens for cabozantinib- og placebo-armene og er vist nedenfor for alle 707 randomiserede patienter.

Størstedelen af patienterne (82 %) var mænd: medianalderen var 64 år. Størstedelen af patienterne (56 %) var kaukasiske og 34 % af patienterne var asiatiske. 53 % af patienterne havde ECOG performance status (PS) 0 og 47 % havde ECOG PS 1. Næsten alle patienter (99 %) var Child Pugh A og 1 % var Child Pugh B. Ætiologi for HCC omfattede 38 % hepatitis B-virus (HBV), 21 % hepatitis C-virus (HCV), 40 % andet (hverken HBV eller HCV). 78 % havde tilstedeværelse af makroskopisk vaskulær invasion og/eller ekstrahepatisk tumorspredning, 41 % havde alfa-fetoprotein (AFP)-niveauer  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$ , 44 % havde været behandlet med lokalregionale transarterielle emboliseringsprocedurer eller infusion af kemoterapi, 37 % havde fået strålebehandling før cabozantinib-behandling. Median varighed af sorafenib-behandling var 5,32 måneder. 72 % af patienterne havde tidligere modtaget én og 28 % havde tidligere modtaget systemiske behandlingsregimer for fremskreden sygdom.

En statistisk signifikant forbedring i OS blev påvist for cabozantinib sammenlignet med placebo (tabel 8 og figur 6).

PFS og ORR-fund er opsummeret i tabel 8.

**Tabel 8: Effekresultater ved HCC (ITT population, CELESTIAL)**

	<b>CABOMETYX (N=470)</b>	<b>Placebo (N=237)</b>
<b>Samlet overlevelse (OS)</b>		
Median OS (95% CI), måneder	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95 % CI) <sup>1,2</sup>	0,76 (0,63; 0,92)	
p-værdi <sup>1</sup>	p=0,0049	
<b>Progressionsfri overlevelse (PFS)<sup>3</sup></b>		
Median PFS i måneder (95 % CI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95 % CI) <sup>1</sup>	0,44 (0,36; 0,52)	
p-værdi <sup>1</sup>	p<0.0001	
<b>Kaplan-Meier-estimer af antal studiepersoner uden hændelser i % efter 3 måneder</b>		
% (95 % CI)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
<b>Objektiv responsrate n (%)<sup>3</sup></b>		
Fuldstændigt respons (CR)	0	0
Delvist respons (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-værdi <sup>1,4</sup>	p=0,0086	
Stabil sygdom	282 (60)	78 (33)
Progredierende sygdom	98 (21)	131 (55)

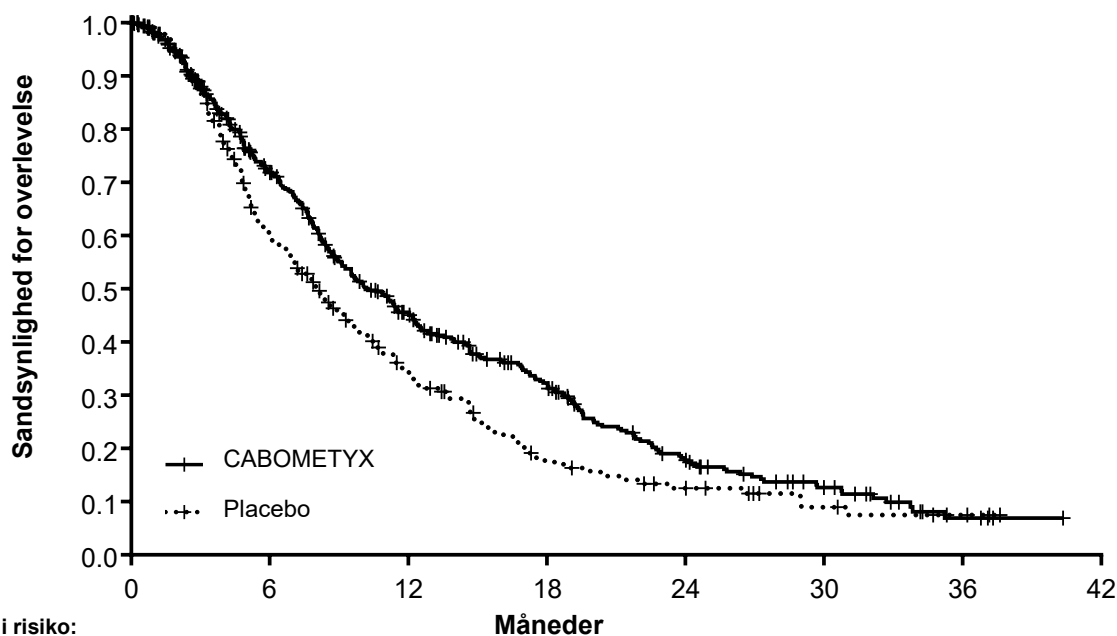
<sup>1</sup> 2-sidet stratificeret log-rank test med sygdommens ætiologi (HBV [med eller uden HCV], HCV [uden HBV] eller andet), geografisk region (Asien, andre regioner) og tilstedeværelse af ekstrahepatisk spredning af sygdom og/eller makrovaskulær invasion (Ja/Nej) som stratifikationsfaktorer (pr. IVRS-data)

<sup>2</sup> estimeret ved hjælp af Cox proportional-hazard-modellen

<sup>3</sup> som vurderet af investigator ifølge RECIST 1.1

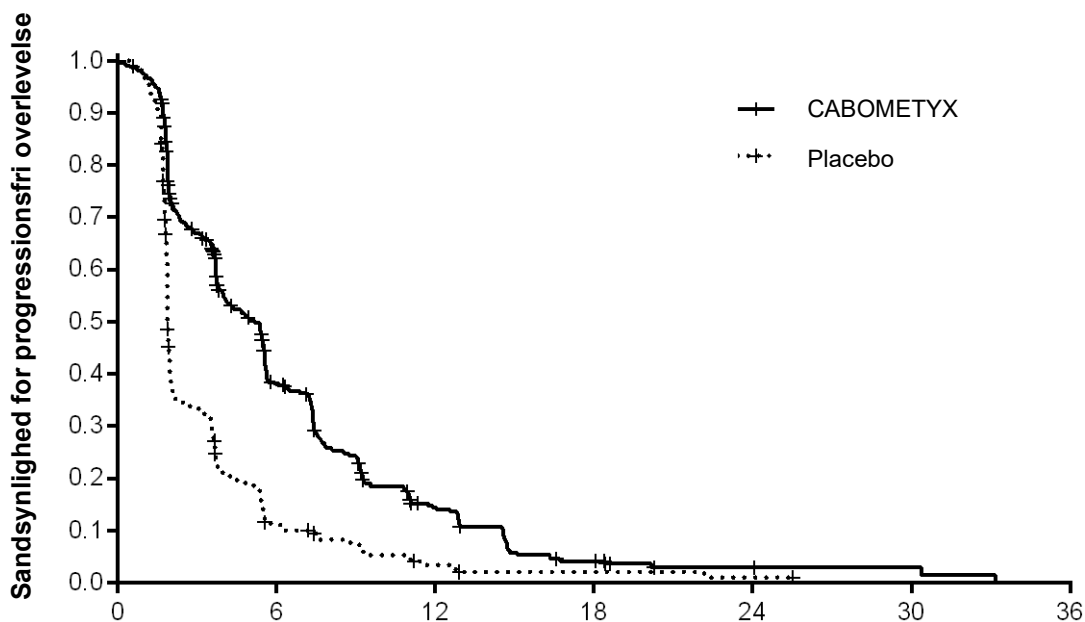
<sup>4</sup> stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test

**Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse (CELESTIAL)**



Antal i risiko:		Måneder							
	0	6	12	18	24	30	36	42	
CABOMETRYX	470	281	159	93	44	22	4	0	
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0	

**Figur 7: Kaplan Meier-kurve for progressionsfri overlevelse (CELESTIAL)**



Antal i risiko:		Måneder						
	0	6	12	18	24	30	36	
CABOMETRYX	470	131	39	10	3	2	0	
Placebo	237	21	5	2	1	0	0	

Forekomsten af systemisk ikke-strålebehandling og lokal leverrettet systemisk anticancerbehandling uden for protokollen (NPACT) var 26 % i cabozantinib-armen og 33 % i placebo-armen. De studiepersoner, der fik disse behandlinger, var nødt til at seponere studiebehandlingen. En eksploratorisk OS-analyse censureret til

anvendelsen af NPACT understøttede den primære analyse: HR, justeret for stratifikationsfaktorer (pr. IxRS), var 0,66 (95 % CI: 0,52; 0,84; stratificeret logrank p-værdi = 0,0005). Kaplan-Meier-estimerne for medianvarighed af OS var 11,1 måneder i cabozantinib-armen mod 6,9 måneder i placebo-armen, en estimeret 4,2-måneders forskel i medianerne.

Ikke-sygdomsspecifik livskvalitet (QoL) blev vurderet ved brug af EuroQoL EQ-5D-5L. Der blev observeret en negativ effekt af cabozantinib i forhold til placebo på EQ-5D-brugsindeksresultatet i løbet af de første ugers behandling. Kun begrænsede QoL-data var tilgængelige efter denne periode.

#### *Differentieret thyroideakarcinomer (DTC)*

##### *Placebokontrolleret studie med voksne patienter som tidligere havde modtaget systemisk behandling og som er refraktære over for eller uegnede til behandling med radioaktivt jod (COSMIC-311)*

Sikkerheden og virkningen af CABOMETYX blev undersøgt i COSMIC-311, et randomiseret (2:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom med differentieret thyroideacancer, som var progredieret efter op til to tidligere VEGFR-målede behandlinger (herunder, men ikke begrænset til, lenvatinib eller sorafenib), og som var refraktære over for eller uegnede til behandling med radioaktivt jod. Patienter med målbar sygdom og dokumenteret radiografisk progression iht. RECIST 1.1 ifølge investigator under eller efter behandling med VEGFR-målede TKI, blev randomiseret (N = 258) til at modtage cabozantinib 60 mg oralt en gang dagligt (N = 170) eller placebo (N = 88).

Randomisering blev stratificeret efter forudgående modtagelse af lenvatinib (ja vs. nej) og alder ( $\leq 65$  år vs.  $> 65$  år). Kvalificerede patienter, randomiseret til placebo, fik lov til at skifte til cabozantinib efter progressiv sygdom var bekræftet af *Blinded Independent Radiology Review Committee* (BIRC). Studiepersonerne fortsatte blindet studiebehandling, så længe de oplevede en klinisk fordel, eller indtil der forekom uacceptabel toksicitet. Det primære virkningsparameter var progressionsfri overlevelse (PFS) i ITT-populationen og objektiv responsrate (ORR), hos de første 100 randomiserede patienter, som vurderet af BIRC iht. RECIST 1.1. Tumorvurderinger blev udført hver 8. uge efter randomisering i løbet af de første 12 måneder i studiet, derefter hver 12. uge. Samlet overlevelse (OS) var et yderligere endepunkt.

Den primære analyse af PFS inkluderede 187 randomiserede patienter, 125 til cabozantinib og 62 til placebo. *Baseline* demografi og sygdomskarakteristika var generelt velbalancerede i begge behandlingsgrupper. Medianalderen var 66 år (32 – 85 år), 51 % var  $\geq 65$  år, 13 % var  $\geq 75$  år. Størstedelen af patienterne var kaukasier (70 %), 18 % af patienterne var asiatiske og 55 % var kvinder. 55 % havde histologisk bekræftet papillært thyroideakarcinom, 48 % havde histologisk bekræftet follikulær thyroideakarcinom, herunder havde 17 % af patienterne Hürthlecelle thyroideacancer. Der var tilstedeværelse af metastaser hos 95 % af patienterne: lungerne hos 68 %, lymfeknuderne hos 67 %, knoglerne hos 29 %, pleura hos 18 % og leveren hos 15 %. Fem patienter havde ikke tidligere modtaget RAI grundet manglende egnethed, 63 % havde tidligere modtaget lenvatinib, 60 % havde tidligere modtaget sorafenib og 23 % havde tidligere modtaget både sorafenib og lenvatinib. *Baseline* ECOG performance status var 0 (48 %) eller 1 (52 %). Den mediane behandlingsvarighed var 4,4 måneder i cabozantinib-armen og 2,3 måneder i placebo-armen.

Resultaterne af den primære analyse (med *cut-off* dato 19. august 2020 og median opfølgingsperiode på 6,2 måneder for PFS) og den opdaterede analyse (med *cut-off* dato 08. februar 2021 og median opfølgingsperiode på 10,1 måneder for PFS) er vist i tabel 9. Studiet demonstrerede ikke en statistisk signifikant forbedring i ORR for patienter randomiseret til cabozantinib (n = 67) sammenlignet med placebo (n = 33): 15 % vs. 0 %. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i PFS (median opfølgingsperiode på 6,2 måneder) for patienter randomiseret til cabozantinib (n = 125) sammenlignet med placebo (n = 62). Der blev udført en opdateret analyse af PFS og OS (median opfølgingsperiode på 10,1 måneder), der inkluderede 258 randomiserede patienter, 170 til cabozantinib og 88 til placebo.

Analysen af den samlede overlevelse var konfunderet, da studiepersonerne med bekræftet sygdomsprogression, der fik placebo, havde muligheden for at skifte til cabozantinib.

**Tabel 9: Effektræsultater fra COSMIC-311**

	Primær analyse <sup>1</sup> (ITT)		Opdateret analyse <sup>2</sup> (Fuld ITT)	
	CABOMETYX (n = 125)	Placebo (n = 62)	CABOMETYX (n = 170)	Placebo (n = 88)
<b>Progressionsfri overlevelse*</b>				
Antal hændelser, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progressiv sygdom	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Død	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Median PFS i måneder (96 % CI)	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
<i>Hazard ratio</i> (96 % CI) <sup>3</sup>	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
p-værdi <sup>4</sup>	< 0,0001			
<b>Samlet overlevelse</b>				
Hændelser, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	<b>Primær analyse<sup>1</sup></b>			
<b>Objektiv responsrate (ORR)<sup>5</sup></b>				
	<b>CABOMETYX (n = 67)</b>		<b>Placebo (n = 33)</b>	
Samlet respons, (%)	10 (15)		0 (0)	
Fuldstændig respons	0		0	
Delvis respons	10 (15)		0	
Stabil sygdom	46 (69)		14 (42)	
Progressiv sygdom	4 (6)		18 (55)	

\* Den primære analyse af PFS inkluderede censurering for ny anti-cancer-behandling. Resultaterne for PFS med eller uden censurering af ny anti-cancer-behandling var konsistente.

CI, konfidensinterval; NE, ikke evaluerbar

<sup>1</sup> *Cut-off* datoen for den primære analyse er 19. august 2020.

<sup>2</sup> *Cut-off* datoen for den sekundære analyse er 08. februar 2021.

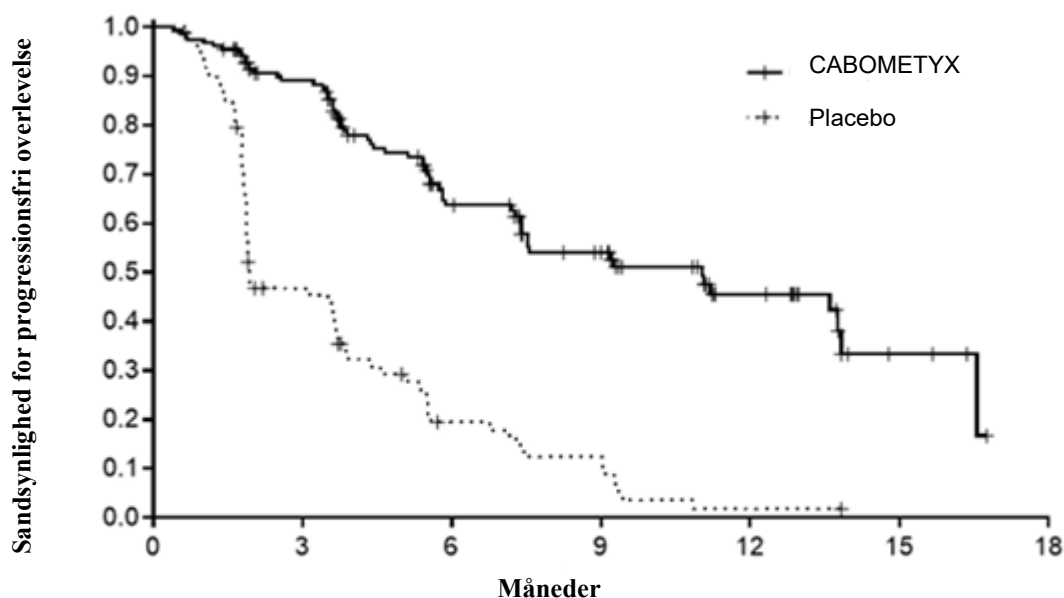
<sup>3</sup> Estimeret ved hjælp af Cox proportional-hazard modellen.

<sup>4</sup> Log-rank test stratificeret efter tidligere modtagelse af lenvatinib (ja vs. nej) og alder ( $\leq 65$  år vs.  $> 65$  år) som stratifikationsfaktorer (pr. IxRS-data).

<sup>5</sup> Baseret på de første 100 patienter inkluderet i studiet med en median opfølgingsperiode på 8,9 måneder; n = 67 i CABOMETYX-gruppen og n = 33 i placebo-gruppen. Forbedringen i ORR var ikke statistisk signifikant.



**Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i COSMIC-311 (opdateret analyse [cut-off dato: 08. februar 2021], N = 258)**



Antal i risiko:

CABOMETYX	170	117	59	41	20	4	0
Placebo	88	33	11	7	1	0	0

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om at fremlægge resultaterne af nogle studier med CABOMETYX i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af solide maligne tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

#### ADV1211

Der er blevet udført et fase 1-studie (ADV1211) af cabozantinib hos pædiatriske patienter med solide tumorer af *Children Oncology Group* (COG). Kvalificerede patienter var  $\geq 2$  år og  $\leq 18$  år. Dette studie inkluderede patienter i 3 dosisniveauer: 30 mg/m<sup>2</sup>, 40 mg/m<sup>2</sup> og 55 mg/m<sup>2</sup> en gang dagligt på en kontinuerlig doseringsplan (ugentlig dosering i henhold til BSA og afrundet til nærmeste 20 mg). Cabozantinib blev doseret baseret på kropsoverfladeareal (BSA) i henhold til et nomogram for dosering.

Målet var at definere dosisbegrænsende toksiciteter (DLT'er), at bestemme den anbefalede fase 2-dosis (RP2D), at opnå foreløbige farmakokinetiske data hos børn og at udforske virkningen i solide tumorer. 41 patienter blev indskrevet, hvoraf 36 var fuldstændig evaluerbare. Patienterne havde en række solide tumorer: MTC (n = 5), osteosarkom (n = 2), EWS (n = 4), rhabdomyosarkom (RMS) (n = 2), andet bløddelssarkom (STS) (n = 4), Wilms tumor (WT) (n = 2), hepatoblastom (n = 2), HCC (n = 2), RCC (n = 3), tumorer i centralnervesystem (CNS) (n = 9) og andre (n = 6).

Af de 36 forsøgspersoner i den evaluerbare population havde 4 forsøgspersoner (11,1 %) det bedste samlede PR-respons, og 8 forsøgspersoner (22,2 %) havde SD (der varede mindst 6 cyklusser). Af de 12 forsøgspersoner med PR eller SD større end eller lig med 6 cyklusser var 10 forsøgspersoner i grupperne cabozantinib 40 mg/m<sup>2</sup> eller 55 mg/m<sup>2</sup> (henholdsvis 7 og 3).

Baseret på central gennemgang blev der set partielle responser hos 2/5 patienter med MTC, én patient med Wilms tumor og én patient med *clearcelle* sarkom.

#### ADV1622

ADV1622 vurderede aktiviteten af cabozantinib i udvalgte pædiatriske solide tumorer. Dette åbne, to-trins fase 2-multicenterstudie inkluderede følgende solide tumor-strata: non-osteosarkom-strata (inklusive Ewings sarkom, rhabdomyosarkom (RMS), non-rhabdomyosarkom bløddelssarkomer (NRSTS) og Wilms tumor),

osteosarkom stratum og sjældne solide tumor-strata (inklusive medullært thyroideakarcinom (MTC), nyrecellekarcinom (RCC), hepatocellulært karcinom (HCC), hepatoblastom, adrenokortikalt karcinom og andre solide tumorer). Cabozantinib blev administreret oralt en gang dagligt på en kontinuerlig doseringsplan i 28-dages cyklusser ved en dosis på 40 mg/m<sup>2</sup>/dag (kumulativ ugentlig dosis på 280 mg/m<sup>2</sup> ved anvendelse af et nomogram for dosering). Forsøgspersonerne var  $\geq 2$  og  $\leq 30$  år på tidspunktet for indtrædelse i studiet for alle strata undtagen øvre aldersgrænse på  $\leq 18$  år for MTC, RCC og HCC.

For non-osteosarkom og sjældne tumor-strata var det primære endepunkt den objektive responsrate (ORR). For osteosarkom-stratum, et to-trins design, der inkorporerede dobbelte endepunkter af objektiv respons (CR +PR) baseret på respons evalueringskriterier i solide tumorer (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) version 1.1, blev det benyttet kriterier og behandlingssucces som defineret af SD for  $\geq 4$  måneder. PK af cabozantinib hos pædiatriske og unge forsøgspersoner blev vurderet (se pkt. 5.2).

## Resumé af virkningsresultater

På *cut-off*-datoen (30. juni 2021) havde 108/109 forsøgspersoner modtaget mindst én dosis cabozantinib. Hver statistisk kohorte i non-osteosarkom-strata omfattede 13 forsøgspersoner. Der blev ikke observeret respons i disse statistiske kohorter. Osteosarkom-stratum omfattede i alt 29 forsøgspersoner, herunder 17 børn (i alderen 9 til 17 år) og 12 voksne (i alderen 18 til 22 år).

I osteosarkom-stratum havde alle forsøgspersoner modtaget tidligere systemisk behandling. Der blev observeret PR hos en voksen og et barn. Disease Control Rate (DCR) var 34,5 % (95 % CI: 17,9; 54,3).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter oral administration af cabozantinib opnås cabozantinib-peak-plasmakoncentrationer 3 til 4 timer efter dosering. Plasmakoncentration-tid-kurver viser endnu en absorptionstop cirka 24 timer efter administration, hvilket antyder, at cabozantinib kan gennemgå enterohepatisk recirkulation.

Gentagen dosering af cabozantinib på 140 mg daglig i 19 dage resulterede i gennemsnitlig akkumulering af cabozantinib på ca. 4 til 5 gange (baseret på AUC) sammenlignet med administration af en enkelt dosis; *steady state* opnås på ca. 15 dage.

Et måltid med højt fedtindhold øgede C<sub>max</sub> og AUC moderat (henholdsvis 41 % og 57 %) i forhold til fastende tilstand hos raske frivillige, der fik en enkelt oral dosis på 140 mg cabozantinib. Der er ingen oplysninger om den nøjagtige virkning af fødeindtagelse 1 time efter administration af cabozantinib.

Der kunne ikke påvises bioækvivalens mellem cabozantinibkapsel- og tabletformuleringerne efter en enkelt dosis på 140 mg hos raske frivillige. Der blev observeret en 19 % stigning i C<sub>max</sub> i tabletformuleringen sammenlignet med kapselformuleringen. Der blev observeret en mindre end 10 % forskel i AUC mellem cabozantinibtablet- og kapselformuleringerne.

### Fordeling

Cabozantinib har høj bindingsgrad til humane plasmaproteiner *in vitro* ( $\geq 99,7$  %). Baseret på den populationsfarmakokinetiske (PK) model blev fordelingsvoluminet af det centrale rum (V<sub>c</sub>/F) estimeret til at være 212 l.

### Biotransformation

Cabozantinib (XL184) blev metaboliseret *in vivo*. 4 metabolitter var til stede i plasma med eksponeringer (AUC), der var  $>10$  % af cabozantinibs: XL184-N-oxid, XL184-amid spaltningsprodukt, XL184-monohydroxysulfat og XL184-6-desmethylamid spaltningsprodukt sulfat. To ikke-konjugerede metabolitter (XL184-N-oxid og XL184-amid spaltningsprodukt), der har  $<1$  % af cabozantinibs on-target kinasehæmningspotentiale, repræsenterer hver især  $<10$  % af de samlede lægemiddelrelaterede plasmaeksponeringer.

Cabozantinib er substrat for CYP3A4-metabolisme *in vitro*, eftersom et neutraliserende antistof mod CYP3A4 hæmmede dannelsen af metabolitten XL184 N-oxid med >80 % i en NADPH-katalyseret inkubation med humane levermikrosomer (HLM). Til gengæld havde neutraliserende antistoffer mod CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 ingen indvirkning på dannelsen af cabozantinib-metabolitter. Et neutraliserende antistof mod CYP2C9 viste en minimal indvirkning på dannelsen af cabozantinibmetabolitter (dvs. en <20 % reduktion).

### Elimination

I en populationsfarmakokinetisk analyse af cabozantinib med anvendelse af data fra oral administration af cabozantinibdoser fra 20 til 140 mg til 1883 patienter og 140 raske frivillige var cabozantinibs terminale halveringstid i plasma ca. 110 timer. Den gennemsnitlige estimerede clearance (CL/F) ved *steady state* var 2,48 l/time. Efter en enkelt dosis <sup>14</sup>C-cabozantinib hos raske frivillige blev cirka 81 % af den samlede administrerede radioaktivitet genfundet inden for en indsamlingsperiode på 48 dage, med 54 % i fæces og 27 % i urin.

### Farmakokinetik i særlige patientpopulationer

#### Nedsat nyrefunktion

I et studie med nedsat nyrefunktion udført med en enkelt 60 mg dosis cabozantinib var ratioerne af middelværdierne for total plasma-cabozantinib,  $C_{max}$  og  $AUC_{0-inf}$  var 19 % og 30 % højere hos studiepersoner med let nedsat nyrefunktion (90 % CI for  $C_{max}$  91,60-155,51 %; for  $AUC_{0-inf}$  98,79-171,26 %) og 2 % og 6-7 % højere (90 % CI for  $C_{max}$  78,64-133,52 %; for  $AUC_{0-inf}$  79,61-140,11 %) hos studiepersoner med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med studiepersoner med normal nyrefunktion. De geometriske mindste kvadraters gennemsnit for ubundet plasma-cabozantinib  $AUC_{0-inf}$  var 0,2 % højere for studiepersoner med let nedsat nyrefunktion (90 % CI 55,9 %-180 %) og 17 % højere (90 % CI 65,1 %-209,7 %) hos studiepersoner med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med studiepersoner med normal nyrefunktion. Der er ikke udført studier med studiepersoner med svært nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Baseret på en integreret populationsfarmakokinetisk analyse af cabozantinib hos raske studiepersoner og cancerpatienter (herunder HCC), blev der ikke observeret nogen klinisk signifikant forskel i den gennemsnitlige cabozantinib-plasmaeksposering blandt studiepersoner med normal leverfunktion (n=1425) og let nedsat leverfunktion (n=558). Der er begrænsede data fra patienter med moderat nedsat leverfunktion (n=15) i henhold til NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group)-kriterierne. Cabozantinibs farmakokinetik blev ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

#### Race

En populationsfarmakokinetisk analyse identificerede ingen klinisk relevante forskelle i cabozantinibs farmakokinetik baseret på race.

#### Pædiatriske patienter

Data indsamlet fra simuleringer udført ved brug af den populationsfarmakokinetiske model udviklet hos raske studiepersoner samt hos voksne patienter med forskellige typer maligniteter viser, at en dosis på 40 mg cabozantinib en gang dagligt hos patienter < 40 kg eller en dosis på 60 mg en gang dagligt hos patienter ≥ 40 kg resulterer i en plasmaeksposering hos unge fra 12 år og derover, som svarer til den, der er opnået hos voksne behandlet med 60 mg en gang dagligt (se pkt. 4.2).

I de to kliniske studier udført af COG hos pædiatriske patienter med solide tumorer (ADVL1211 og ADVL1622) blev cabozantinib doseret baseret på kropsoverfladeareal (BSA) i henhold til et nomogram for dosering, ved brug af tilgængelige 20 mg og 60 mg tabletter beregnet til voksne. Blandt de 55 patienter var medianalderen 13 år (interval: 4 til 18 år). Der blev udført en farmakokinetisk (PK) populationsanalyse ved brug af PK-data indsamlet i begge studier. PK af cabozantinib blev tilstrækkeligt beskrevet af en to-kompartiment model med første-ordens elimination og første-ordens absorptionsprocesser. Der var ingen evidens for, at alder, køn, race, etnicitet og tumortype påvirkede cabozantinibs PK hos børn og unge patienter. Kun BSA viste sig at være en signifikant prædiktor for cabozantinibs PK. Der blev ikke set nogen

dosisafhængighed i den udviklede model på tværs af de tre testede dosisniveauer (30, 40 og 55 mg/m<sup>2</sup>). Eksponeringerne hos børn og unge forsøgspersoner efter administration af en BSA-baseret dosis på 40 mg/m<sup>2</sup> svarer til eksponeringer hos voksne med en fast dosis på 60 mg en gang dagligt.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger blev ikke iagttaget i kliniske studier, men er set hos dyr ved eksponeringsniveauer svarende til det kliniske eksponeringsniveau og er muligvis af relevans ved klinisk brug:

I toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og hunde af op til 6 måneders varighed var målorganer for toksicitet mave-tarmkanal, knoglemarv, lymfævæv, nyrer, binyrer og reproduktionsorganer. Niveaue uden observerede bivirkninger (NOAEL) for disse fund var lavere end det humane kliniske eksponeringsniveau ved den tilsigtede terapeutiske dosis.

Cabozantinib har ikke udvist mutagent eller klastogent potentiale i et standardbatteri af genotoksicitetsassays. Cabozantinibs karcinogene potentiale er blevet evalueret hos to arter: rasH2-transgene mus og Sprague-Dawley-rotter. I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med rotter bestod de cabozantinib-relaterede neoplastiske fund af en øget forekomst af benignt fæokromocytom, alene eller i kombination med malignt fæokromocytom/komplekst malignt fæokromocytom i binyremarven hos begge køn ved eksponering langt under den tilsigtede eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans af de observerede neoplastiske læsioner hos rotter er uvis, men vil sandsynligvis være ringe. Cabozantinib var ikke karcinogent i rasH2-musemodellen ved en lidt højere eksponering end den tilsigtede humane terapeutiske eksponering.

Fertilitetsstudier hos rotter har vist reduceret fertilitet hos hanner og hunner. Ydermere blev der observeret hypospermatogenese hos hanhunde ved eksponeringsniveauer under det humane kliniske eksponeringsniveau ved den tilsigtede terapeutiske dosis.

Der blev udført embryo-føtale udviklingsstudier hos rotter og kaniner. Hos rotter medførte cabozantinib postimplantationstab, føtalt ødem, hareskår/ganespalte, dermal aplasi og krøllet eller rudimentær hale. Hos kaniner fremkaldte cabozantinib ændringer i føtale bløddele (reduceret miltstørrelse, lille eller manglende intermediær lunge-lap), og det totale antal misdannelser hos fostrene var øget. NOAEL for embryo-føtal toksicitet og teratogene fund var lavere end det humane kliniske eksponeringsniveau ved den tilsigtede terapeutiske dosis.

Juvenile rotter (sammenlignelige med en >2-årig pædiatrisk population), der fik cabozantinib, udviste forhøjede leukocyt-parametre, nedsat hæmatopoiese, pubertært/umodent hunligt reproduktionssystem (uden forsinket vaginalåbning), abnormiteter i tænderne, reduceret mineralindhold i og densitet af knoglerne, leverpigmentering og lymfoid lymfeknudehyperplasi. Fund i uterus/ovarier og nedsat hæmatopoiese syntes at være forbigående, mens virkninger på knogleparametre og leverpigmentering var vedvarende. Juvenile rotter (sammenlignelige med en < 2 årig pædiatrisk population) udviste lignende behandlingsrelaterede fund, med yderligere fund i reproduktionssystemet hos hanner (degeneration og/eller atrofi af sædkanaler i testiklerne, reduceret luminal sperm i epididymis), og syntes at være mere sensitive for cabozantinib-relateret toksicitet ved sammenlignelige dosisniveauer.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Tablettens indhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Vandfri lactose

Hypromellose

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri  
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose 2910  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Jernoxid, gul (E172)

## 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

## 6.3 Opbevaringstid

4 år.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-tabletbeholder med en børnesikret polypropylenlukning, tre små dåser med silicagel som tørremiddel og polyester spiral. Hver beholder indeholder 30 filmovertrukne tabletter.

## 6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrig

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

CABOMETYX 20 mg filmovertrukne tabletter  
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg filmovertrukne tabletter  
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg filmovertrukne tabletter  
EU/1/16/1136/006

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09 september 2016  
Dato for seneste fornyelse: 21 april 2021

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankrig

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelderstrasse 51 – 61  
D-59320 Ennigerloh  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CABOMETYX 20 mg filmovertrukne tabletter  
cabozantinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg cabozantinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter.  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1136/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CABOMETYX 20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CABOMETRYX 40 mg filmovertrukne tabletter  
cabozantinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 40 mg cabozantinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter.  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1136/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CABOMETYX 40 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CABOMETRYX 60 mg filmovertrukne tabletter  
cabozantinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 60 mg cabozantinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter.  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1136/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CABOMETYX 60 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CABOMETYX 20 mg filmovertrukne tabletter  
cabozantinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg cabozantinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1136/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CABOMETYX 40 mg filmovertrukne tabletter  
cabozantinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 40 mg cabozantinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1136/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CABOMETRYX 60 mg filmovertrukne tabletter  
cabozantinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 60 mg cabozantinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1136/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**CABOMETRYX 20 mg fillovertrukne tabletter**  
**CABOMETRYX 40 mg fillovertrukne tabletter**  
**CABOMETRYX 60 mg fillovertrukne tabletter**  
cabozantinib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CABOMETRYX
3. Sådan skal du tage CABOMETRYX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad CABOMETRYX er

CABOMETRYX er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof cabozantinib.

Det anvendes hos voksne til behandling af:

- fremskreden nyrekræft kaldet fremskredent nyrecellekarcinom
- leverkræft, når en specifik kræftmedicin (sorafenib) ikke længere kan stoppe forværring af sygdommen.

CABOMETRYX anvendes også til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk differentieret thyroideakræft, som er en type kræft i skjoldbruskkirtlen, hos voksne, når radioaktivt jod og kræftmedicin ikke længere kan stoppe forværring af sygdommen.

CABOMETRYX kan gives i kombination med nivolumab for fremskreden nyrekræft. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlen for nivolumab. Spørg din læge hvis du har spørgsmål til disse lægemidler.

##### Sådan virker CABOMETRYX

CABOMETRYX blokerer virkningen af proteiner, der kaldes receptor-tyrosinkinaser (RTK'er), og som er involveret i cellevækst og udvikling af nye blodkar til at forsyne celler. Disse proteiner kan være til stede i store mængder i kræftceller, og ved at blokere deres virkning kan dette lægemiddel forsinke hastigheden, med hvilken tumoren vokser, og hjælpe med til at afskære forsyningen af blod, som kræften har brug for.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage CABOMETRYX

##### Tag ikke CABOMETRYX

- hvis du er allergisk over for cabozantinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i CABOMETRYX (angivet i punkt 6).



## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager CABOMETRYX, hvis du:

- har forhøjet blodtryk
- har eller har haft et aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg
- har diarré
- for nyligt har haft en større blødning
- har gennemgået en operation inden for den sidste måned (eller hvis et kirurgisk indgreb er planlagt), herunder indgreb i mund/tænder
- har en betændelseslignende (inflammatorisk) tarmsygdom (for eksempel Crohns sygdom, blødende tyktarmsbetændelse, udposninger på tyktarmen eller blindtarmsbetændelse)
- for nyligt har haft en blodprop i benet, et slagtilfælde eller et hjerteanfald
- har problemer med skjoldbruskkirtlen. Fortæl det til din læge hvis du lettere bliver træt, generelt føler dig koldere end andre mennesker eller din stemme bliver dybere, mens du tager medicinen.
- hvis du har en lever- eller nyresygdom.

**Fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.** Du har måske behov for at blive behandlet for dem, eller din læge kan beslutte at ændre din dosis af CABOMETRYX eller helt stoppe behandlingen. Se også punkt 4, ”Bivirkninger”.

Du skal også fortælle din tandlæge, at du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at du udøver god mundhygiejne under behandlingen.

## Børn og unge

CABOMETRYX anbefales ikke til børn og unge. Virkningen af dette lægemiddel hos børn og unge under 18 år er ikke kendt.

## Brug af anden medicin sammen med CABOMETRYX

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Dette skyldes, at CABOMETRYX kan påvirke virkningen af visse andre lægemidler, ligesom visse andre lægemidler kan påvirke virkningen af CABOMETRYX. Dette kan betyde, at din læge er nødt til at ændre den dosis, du skal have. Du skal informere lægen om alt medicin, men især hvis du tager:

- Lægemidler til behandling af svampeinfektioner, såsom itraconazol, ketoconazol og posaconazol.
- Lægemidler til behandling af bakterie-infektioner (antibiotika), såsom erythromycin, clarithromycin og rifampicin.
- Lægemidler mod allergi, såsom fexofenadin.
- Lægemidler til behandling af angina pectoris (brystsmerter, der skyldes utilstrækkelig blodforsyning til hjertet), såsom ranolazin.
- Lægemidler til behandling af epilepsi eller krampeanfald, såsom phenytoin, carbamazepin og phenobarbital.
- Naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), som af og til anvendes mod depression eller depressions-lignende tilstande, såsom angst.
- Lægemidler, der anvendes til at fortynde blodet, som f.eks. warfarin og dabigatranetexilat.
- Lægemidler til behandling af for højt blodtryk eller andre hjertetilstande, såsom aliskiren, ambrisentan, digoxin, talinolol og tolvaptan.
- Lægemidler til behandling af sukkersyge (diabetes), såsom saxagliptin og sitagliptin.
- Lægemidler til behandling af gigt, såsom colchicin.
- Lægemidler til behandling af hiv eller aids, såsom efavirenz, ritonavir, maraviroc og emtricitabin.
- Lægemidler, der anvendes til at forhindre afstødning af et transplantat (ciclosporin) og ciclosporinbaseret behandling af reumatoid arthritis og psoriasis.

## **Brug af CABOMETRYX sammen med mad**

Du skal undgå at indtage produkter, der indeholder grapefrugt, i den periode, hvor du tager dette lægemiddel, da grapefrugt kan øge mængden af CABOMETRYX i dit blod.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

**Undgå at blive gravid under behandlingen med CABOMETRYX.** Hvis du eller din partner kan blive gravid, så anvend passende antikonception under behandlingen og i mindst 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet. Tal med din læge om, hvilke antikonceptionsmetoder der er passende, mens du tager dette lægemiddel (se også under ”Brug af anden medicin sammen med CABOMETRYX” ovenfor).

Fortæl det til lægen, hvis du eller din partner bliver gravid eller planlægger at blive gravid, mens du tager dette lægemiddel.

**Tal med din læge, INDEN du tager dette lægemiddel,** hvis du eller din partner overvejer eller planlægger at få et barn, når din behandling er afsluttet. Der er en mulighed for, at din frugtbarhed kunne blive påvirket af behandlingen med dette lægemiddel.

Kvinder, der tager dette lægemiddel, bør ikke amme under behandlingen og i mindst 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet, da cabozantinib og/eller dets metabolitter kan udskilles i mælken og være skadeligt for barnet.

Hvis du tager dette lægemiddel samtidig med, at du tager svangerskabsforebyggende piller (p-piller), er p-pillerne måske ikke tilstrækkeligt effektive. Du skal også anvende en barrieremetode (f.eks. kondom eller pessar), mens du tager dette lægemiddel og i mindst 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Udvis forsigtighed, når du kører motorkøretøjer eller betjener maskiner. Husk på, at behandling med CABOMETRYX kan få dig til at føle dig træt eller svag og kan påvirke din evne til at køre motorkøretøjer og betjene maskiner.

## **CABOMETRYX indeholder lactose**

Dette lægemiddel indeholder lactose (en sukkerart). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **CABOMETRYX indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage CABOMETRYX**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du skal fortsætte med at tage dette lægemiddel, indtil din læge beslutter at stoppe behandlingen. Hvis du får alvorlige bivirkninger, kan din læge beslutte at ændre din dosis eller stoppe behandlingen tidligere end oprindelig planlagt. Din læge vil fortælle dig, om du har behov for at få din dosis ændret.

Du skal tage CABOMETRYX en gang dagligt. Den sædvanlige dosis er 60 mg, men din læge vil afgøre, hvad der er den rette dosis for dig.

Når dette lægemiddel gives i kombination med nivolumab til behandling af fremskreden nyrekræft er den anbefalede dosis af CABOMETRYX 40 mg en gang dagligt.

Du må ikke tage CABOMETYX sammen med mad. Du må ikke spise noget mindst 2 timer, før du tager og 1 time efter, at du har taget medicinen. Synk tabletten hel med et helt glas vand. Tabletterne må ikke knuses.

#### **Hvis du har taget for meget CABOMETYX**

Hvis du har taget mere af dette lægemiddel, end du har fået besked på, så kontakt en læge eller tag på hospitalet med det samme. Medbring tabletterne og denne indlægsseddel.

#### **Hvis du har glemt at tage CABOMETYX**

- Hvis der er 12 timer eller mere til din næste dosis, så tag den glemte dosis lige så snart, du kommer i tanker om det. Tag din næste dosis på det normale tidspunkt.
- Hvis der er mindre end 12 timer til din næste dosis, så lad være med at tage den dosis, som du har glemt. Tag din næste dosis på det normale tidspunkt.

#### **Hvis du holder op med at tage CABOMETYX**

Hvis du stopper din behandling kan medicinens virkning stoppe. Stop ikke din behandling med dette lægemiddel medmindre du har snakket med din læge omkring det.

Når dette lægemiddel gives i kombination med nivolumab, vil du først få nivolumab efterfulgt af CABOMETYX.

Læs indlægssedlen for nivolumab for at forstå brugen af dette lægemiddel. Spørg din læge hvis du har yderligere spørgsmål til brugen af dette lægemiddel.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis du får bivirkninger, vil din læge måske bede dig om at tage CABOMETYX i en lavere dosis. Din læge kan også ordinere andre lægemidler som hjælp til at mindske dine bivirkninger.

#### **Fortæl det straks til din læge, hvis du lægger mærke til nogen af følgende bivirkninger – du kan have behov for hurtig lægehjælp:**

- Smerter i maven, kvalme, opkastning, forstoppelse eller feber. Disse kan være tegn på perforation af mave-tarm-kanalen (et hul i din mave eller tarm), hvilket kan være livstruende. Perforation af mave-tarm-kanalen er en almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 mennesker).
- Alvorlig eller ukontrollerbar blødning med symptomer såsom opkastning af blod, sort afføring, blod i urinen, hovedpine, ophostning af blod. Disse er almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 mennesker).
- Følelse af døsighed, forvirring eller tab af bevidsthed. Dette kan skyldes leverproblemer, som er almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 mennesker).
- Hævelse eller kortåndethed. Disse er meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 mennesker).
- Et sår, der ikke heler. Disse er ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 mennesker).
- Kramper, hovedpine, forvirring eller problemer med at koncentrere sig. Disse kan være tegn på en tilstand, der kaldes posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). PRES er ikke en almindelig bivirkning (kan forekomme hos 1 ud af 100 mennesker).
- Smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelser eller sår i munden, følelseløshed eller en følelse af tungthed i kæben eller en løs tand. Det kan være tegn på knogleskader i kæben (osteonekrose). Disse er ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 mennesker).

## **Andre bivirkninger med CABOMETYX alene omfatter:**

### **Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 mennesker)

- Blodmangel (lave niveauer af røde blodlegemer, der transporterer ilt), lavt antal blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne)
- Nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen; symptomerne kan omfatte træthed, vægtstigning, forstoppelse, kuldefølelse og tør hud
- Appetitløshed, ændret smagssans
- Lave niveauer af magnesium eller kalium i blodet
- Nedsat mængde proteinalbumin i blodet (der transporterer stoffer som hormoner, lægemidler og enzymer rundt i kroppen)
- Hovedpine, svimmelhed
- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Blødning
- Vanskeligheder med at tale, hæshed (dysfoni), hoste og åndenød
- Gener fra maven, herunder diarré, kvalme, opkastning, forstoppelse, fordøjelsesbesvær og mavesmerter
- Rødme, hævelse eller smerter i munden eller svælget (stomatitis)
- Hududslæt, undertiden med blærer, kløe, smerter i hænderne eller fodsålerne, udslæt
- Smerter i arme, hænder, ben eller fødder
- Træthed eller svaghed, betændelse i mund- og mave-tarmslimhinden, hævelse i dine ben og arme
- Vægttab
- Unormale leverfunktionsprøver (øget mængde af leverenzymene aspartat-aminotransferase, alanin-aminotransferase).

### **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 mennesker)

- Byld (ophobning af pus med hævelse og betændelse)
- Nedsat antal hvide blodlegemer (som er vigtige for at kunne bekæmpe infektioner)
- Dehydrering
- Nedsat mængde af fosfat, natrium og calcium i blodet
- Stigning af kaliumindholdet i blodet
- Stigning af mængden af affaldsproduktet bilirubin i blodet (som kan medføre gulsot/gul hud eller gule øjne)
- Forhøjet (hyperglykæmi) eller nedsat (hypoglykæmi) blodsukkerniveau
- Betændelseslignende tilstand i nerverne (som medfører følelsesløshed, svaghed, snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben)
- Ringen for ørerne (tinnitus)
- Blodpropper i venerne
- Blodpropper i lungerne
- Betændelse i bugspytkirtlen, en smertefuld rift eller unormal forbindelse mellem væv i kroppen (fistel), gastro-øsofageal reflux sygdom (tilbageløb af mavesyre fra mavesækken til spiserøret), hæmorider, mundtørhed og smerter i munden, synkebesvær
- Kraftig kløe i huden, hårtab og udtynding af håret (alopeci), tør hud, akne, ændret hårfarve, fortykkelse af det ydre hudlag, hudrødmne
- Muskelkramper, smerter i led
- Protein i urinen (set i undersøgelser)
- Unormale leverfunktionsprøver (øget mængde af leverenzymene alkalisk phosphatase og gamma-glutamyltransferase i blodet)
- Unormale nyrefunktionsprøver (øget mængde kreatinin i blodet)
- Øget mængde af enzymet, der nedbryder fedtstoffer (lipase), og af enzymet, der nedbryder stivelse (amylase)
- Stigning af mængden af kolesterol eller triglycerider i blodet
- Lungeinfektion (lungebetændelse)

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos 1 ud af 100 mennesker)

- Kramper, slagtilfælde
- Svært forhøjet blodtryk
- Blodpropper i arterierne
- Nedsat mængde galde, der udtømmes fra leveren
- En brændende eller smertefuld fornemmelse i tungen (glossodyn)
- Hjerteanfald
- Prop/blodprop, der bevæger sig gennem arterierne og sætter sig fast
- Sammenklappet lunge med luft fanget i mellemrummet mellem lunge og bryst, hvilket ofte forårsager kortåndethed (pneumothorax)

**Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner)
- Betændelse i blodkarrene i huden (kutan vasculitis).

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret **med CABOMETYX i kombination med nivolumab**:

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Infektioner i de øvre luftveje
- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, symptomerne kan omfatte træthed, vægtstigning, forstoppelse, føle sig kold og tør hud
- Øget funktion af skjoldbruskkirtlen, symptomerne kan omfatte hurtig hjerterytme (puls), svedudbrud og vægttab
- Appetitløshed, ændret smagssans
- Hovedpine, svimmelhed
- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Vanskeligheder med at tale, hæshed (dysfoni), hoste og åndenød
- Maveonde, inklusive diarre, kvalme, opkastning, fordøjelsesbesvær, mavesmerter og forstoppelse
- Rødmen, hævelse og smerter i munden eller halsen (stomatitis)
- Hududslæt, undertiden med blærer, kløe, smerter i hænderne eller fodsålerne, udslæt eller kraftig kløe i huden
- Ledsmarter (artragi), muskelkramper, muskelsvaghed og smerter i musklerne
- Protein i urinen (ses i prøver)
- Træthed eller svaghedsfølelse, feber, ødemer (hævelse)
- Unormale leverfunktionsprøver (øget mængde af leverenzymene aspartat-aminotransferase, alanin-aminotransferase eller alkalisk phosphatase i blodet, øget indhold af nedbrydningsproduktet bilirubin i blodet)
- Unormale nyrefunktionsprøver (øget mængde kreatinin i blodet)
- Højt (hyperglykæmi) eller lavt (hypoglykæmi) blodsukkerniveau
- Blodmangel (lave nivåer af røde blodlegemer, som transporterer ilt), nedsat antal hvide blodlegemer (som er vigtige for at kunne bekæmpe infektioner), nedsat antal blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne)
- Øget mængde af enzymet, der nedbryder fedtstoffer (lipase), og af enzymet, som nedbryder stivelse (amylase)
- Nedsat mængde af fosfat
- Forhøjet eller nedsat mængde af kalium
- Nedsat mængde af calcium, magnesium eller natrium i blodet
- Vægttab

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Alvorlig lungeinfektion (lungebetændelse)

- Øget mængde af en bestemt type hvide blodlegemer kaldet eosinofiler
- Allergisk reaktion (inklusive anafylaktisk reaktion)
- Nedsat udskillelse af de hormoner, der dannes i binyrerne (kirtler placeret over nyrerne)
- Dehydrering
- Betændelseslignende tilstand i nerverne (som medfører følelsesløshed, svaghed, snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben)
- Ringen for ørerne (tinnitus)
- Tørre øjne og sløret syn
- Ændringer i hjerterytmen, hurtig hjerterytme (puls)
- Blodpropper i blodårerne
- Betændelseslignende tilstand i lungerne (pneumonitis, med hoste og vejrtrækningsbesvær), blodpropper i lungerne, væske omkring lungerne
- Næseblod
- Betændelseslignende tilstand i tyktarmen (colitis), mundtørhed, mundsmerter, betændelseslignende tilstand i maven (gastritis) og hæmoroider
- Betændelseslignende tilstand i leveren (hepatitis)
- Tør hud og hudrødme
- Alopeci (hårtab og udtynding af håret), ændret hårfarve
- Betændelseslignende tilstand (inflammation) i led (arthritis)
- Nyresvigt (inklusive pludseligt tab af nyrefunktion)
- Smerter, brystsmerter
- Forhøjet triglyceridniveau i blodet
- Forhøjet kolesterolniveau i blodet

#### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Allergisk reaktion relateret til infusionen af lægemidlet nivolumab
- Betændelseslignende tilstand i hypofysen, der sidder nederst i hjernen (hypofysitis), hævelse af skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
- Midlertidig betændelseslignende tilstand i nerverne, der medfører smerter, svaghed og lammelse af arme og ben (Guillain-Barré syndrom); muskelsvaghed og muskeltræthed uden svind af muskelvæv (myastenisk syndrom)
- Betændelseslignende tilstand i hjernen
- Betændelseslignende tilstand i øjet (som medfører smerte og rødhed)
- Betændelseslignende tilstand i hjertemusklen
- Prop/blodprop, der bevæger sig gennem arterierne og sætter sig fast
- Betændelseslignende tilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis), perforering af tarmene, brændende eller smertefuld fornemmelse i tungen (glossodyn)
- Hudsygdom med fortykkede røde områder på huden, ofte med sølvagtige skæl (psoriasis)
- Nældefeber (kløende udslæt)
- Ømme eller svage muskler, som ikke skyldes fysisk aktivitet (myopati), knogleskade i kæben, en smertefuld rift eller unormal forbindelse mellem væv i kroppen (fistel)
- Nyrebetændelse
- Sammenklappet lunge med luft fanget i mellemrummet mellem lunge og bryst, hvilket ofte forårsager kortåndethed (pneumothorax)

#### **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Betændelse i blodkarrene i huden (kutan vasculitis)
- Fremskridende ødelæggelse eller tab af galdegange i leveren eller gulsot

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderens etiket og pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### CABOMETRYX indeholder:

Aktivt stof: cabozantinib (S)-malat.

CABOMETRYX 20 mg filmovertrukne tabletter: Hver tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg cabozantinib.

CABOMETRYX 40 mg filmovertrukne tabletter: Hver tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 40 mg cabozantinib.

CABOMETRYX 60 mg filmovertrukne tabletter: Hver tablet indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 60 mg cabozantinib.

Øvrige indholdsstoffer:

- **Tabletindhold:** mikrokrySTALLinsk cellulose, vandfri lactose, hypromellose, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica og magnesiumstearat. (Se punkt 2 med hensyn til indhold af lactose.)
- **Filmovertræk:** hypromellose, titandioxid (E171), triacetin, gul jernoxid (E172)

### Udseende og pakningsstørrelser

CABOMETRYX 20 mg filmovertrukne tabletter er gule og runde, uden delekærv og præget med "XL" på den ene side og "20" på den anden side.

CABOMETRYX 40 mg filmovertrukne tabletter er gule og trekantede, uden delekærv og præget med "XL" på den ene side og "40" på den anden side.

CABOMETRYX 60 mg filmovertrukne tabletter er gule og ovale, uden delekærv og præget med "XL" på den ene side og "60" på den anden side.

CABOMETRYX fås i pakninger med en plastiktabeltbeholder med 30 filmovertrukne tabletter.

Tabletbeholderen indeholder tre silicagelbeholdere med tørremiddel og en polyesterring for at forhindre beskadigelse af de filmovertrukne tabletter. Tørremidlet og polyesterringen skal forblive i tabletbeholderen og må ikke sluges.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrig

## Fremstillere

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu, Frankrig

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelderstrasse 51 – 61  
D-59320 Ennigerloh  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**

Ipsen NV  
België /Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

### **Italia**

Ipsen SpA  
Tel: + 39 – 02 39 22 41

### **България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: +359 2 8952 110

### **Latvija**

Ipsen Pharma representative office  
Tel: +371 67622233

### **Česká republika**

Ipsen Pharma, s.r.o.  
Tel: + 420 242 481 821

### **Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel. +370 700 33305

### **Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

### **Magyarország**

IPSEN Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 555 5930

### **Deutschland, Österreich**

Ipsen Pharma GmbH  
Deutschland  
Tel.: +49 89 2620 432 89

### **Nederland**

Ipsen Farmaceutica B.V.  
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

### **Eesti**

Centralpharma Communications OÜ  
Tel: +372 60 15 540

### **Polska**

Ipsen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 653 68 00

### **Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 210 984 3324

### **Portugal**

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Tel: + 351 21 412 3550

### **España**

Ipsen Pharma, S.A.U.  
Tel: + 34 936 858 100

### **România**

Ipsen Pharma România SRL  
Tel: + 40 21 231 27 20

### **France**

### **Slovenija**



Ipsen Pharma  
Tél: + 33 1 58 33 50 00

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Hrvatska**

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb  
Tel: +385 1 6700 750

**Slovenská republika**

Ipsen Pharma, organizačná zložka  
Tel: + 420 242 481 821

**Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**

Ipsen Pharmaceuticals Limited  
Tel: +44 (0)153 62 77 77

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.