

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CABOMETRYX 20 mg filmdragerade tabletter
CABOMETRYX 40 mg filmdragerade tabletter
CABOMETRYX 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

CABOMETRYX 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 20 mg cabozantinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 15,54 mg laktos.

CABOMETRYX 40 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 40 mg cabozantinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 31,07 mg laktos.

CABOMETRYX 60 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 60 mg cabozantinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 46,61 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

CABOMETRYX 20 mg filmdragerade tabletter

Tabletterna är gula och runda utan skåra och präglade med "XL" på ena sidan och "20" på den andra sidan av tablett.

CABOMETRYX 40 mg filmdragerade tabletter

Tabletterna är gula och triangelformade utan skåra och präglade med "XL" på ena sidan och "40" på den andra sidan av tablett.

CABOMETRYX 60 mg filmdragerade tabletter

Tabletterna är gula och ovala utan skåra och präglade med "XL" på ena sidan och "60" på den andra sidan av tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CABOMETRYX är avsett för behandling av avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC):

- hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos (se avsnitt 5.1)
- hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med CABOMETRYX ska sättas in av en läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer.

Dosering

CABOMETRYX (cabozantinib) tabletter och COMETRIQ (cabozantinib) kapslar är inte bioekvivalenta och får inte bytas ut mot varandra (se avsnitt 5.2). Om en patient måste byta från cabozantinib-kapslar till cabozantinib-tabletter bör patienten fortsätta med en CABOMETRYX-dos som inte överskrider 60 mg eller med den nuvarande COMETRIQ-dosen (beroende på vilken som är lägst).

Den rekommenderade dosen av CABOMETRYX är 60 mg en gång dagligen. Behandlingen bör fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Tillfällig utsättning av behandling och/eller dossänkning av CABOMETRYX kan krävas för att hantera misstänkta biverkningar (se tabell 1). När dossänkning är nödvändig rekommenderas en minskning till 40 mg dagligen, och därefter till 20 mg dagligen. Tillfällig utsättning rekommenderas för att hantera toxiciteter av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad 3 eller högre eller intolerabel toxicitet av grad 2. Dossänkning rekommenderas för händelser som, om de kvarstår, kan bli allvarliga eller oacceptabla.

Om en patient missar en dos ska den missade dosen inte tas om det är mindre än 12 timmar kvar till nästa dos.

Tabell 1: Rekommenderade dosmodifieringar av CABOMETYX för biverkningar

Biverkning och allvarlighetsgrad	Behandlingsmodifiering
Biverkningar av grad 1 och grad 2 som är tolerabla och lätta att hantera	Dosjustering krävs vanligtvis inte. Överväg tillägg av stödjande behandling om det är indicerat.
Biverkningar av grad 2 som är intolerabla och inte kan hanteras med en dossänkning eller stödjande behandling	Avbryt behandling tills biverkningen förbättras till grad ≤ 1 . Lägg till stödjande behandling om det är indicerat. Överväg återinsättning med en reducerad dos.
Biverkningar av grad 3 (utom kliniskt icke-relevanta laboratorieavvikelser)	Avbryt behandling tills biverkningen förbättras till grad ≤ 1 . Lägg till stödjande behandling om det är indicerat. Återinsättning med en reducerad dos.
Biverkningar av grad 4 (utom kliniskt icke-relevanta laboratorieavvikelser)	Avbryt behandling. Sätt in lämplig medicinsk behandling. Om biverkningen förbättras till grad ≤ 1 , återinsätt med en reducerad dos. Om biverkningen inte förbättras, sätt ut CABOMETYX permanent.

Obs! Toxicitetsgrader anges i enlighet med NCI-CTCAE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0)

Samtidig behandling med andra läkemedel

Samtidig behandling med läkemedel som är starka hämmare av CYP3A4 bör användas med försiktighet, och långvarig användning av samtidigt administrerade läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 bör undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Val av ett annat läkemedel för samtidig behandling som har låg eller obefintlig potential att inducera eller hämma CYP3A4 bör övervägas.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen specifik dosjustering för användning av cabozantinib till äldre (≥ 65 år) rekommenderas.

Etnicitet

Erfarenheten av cabozantinib till icke-vita patienter är begränsad

Patienter med nedsatt njurfunktion

Cabozantinib ska användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Cabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Patienter med nedsatt leverfunktion

För patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion är den rekommenderade dosen 40 mg en gång dagligen. Patienterna ska övervakas med avseende på biverkningar och dosjusteringar eller behandlingsavbrott bör övervägas vid behov (se avsnitt 4.2). Cabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Patienter med nedsatt hjärtfunktion

Det finns begränsade data från patienter med nedsatt hjärtfunktion. Inga specifika doseringsrekommendationer kan ges.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för cabozantinib för barn och ungdomar i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

CABOMETYX är avsett för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela och får inte krossas. Patienter ska instrueras att inte äta något under minst 2 timmar före och 1 timme efter intaget av CABOMETYX.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom de flesta biverkningar kan inträffa tidigt under behandlingen, bör läkaren övervaka patienten noga under de första åtta veckorna av behandlingen för att avgöra om det krävs några dosändringar. Biverkningar som i allmänhet uppkommer tidigt inkluderar hypokalcemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertoni, palmar-plantar erytrodysese (PPES), proteinuri och gastrointestinala biverkningar (buksmärta, slemhinneinflammation, förstoppning, diarré, kräkning).

Vid njurcancer efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling, förekom dosreducering samt behandlingsavbrott på grund av biverkningar hos 59.8 % respektive 70 % av de cabozantinib-behandlade patienterna i den pivotala kliniska studien (METEOR). Två dosreduceringar krävdes för 19.3 % av patienterna. Mediantiden till första dosreduceringen var 55 dagar och till första behandlingsavbrottet 38 dagar.

Vid behandlingsnaiv njurcancer förekom dosreducering och behandlingsavbrott hos 46 % respektive 73 % av de cabozantinib-behandlade patienterna i den kliniska studien (CABOSUN).

Perforeringar och fistlar

Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, har observerats med cabozantinib. Patienter som har inflammatorisk tarmsjukdom (t.ex. Crohns sjukdom, ulcerös kolit, peritonit, divertikulit eller appendicit), har gastrointestinal tumörinfiltration eller har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi (särskilt när detta är förenat med fördröjd eller ofullständig läkning) bör utvärderas noggrant före insättning av behandling med cabozantinib och därefter kontrolleras noggrant avseende symtom på perforeringar och fistlar inklusive abscesser och sepsis. Ihållande eller återkommande diarré under behandlingen kan vara en riskfaktor för uppkomsten av analfistlar. Cabozantinib ska sättas ut för patienter som får en gastrointestinal perforering eller en fistel som inte kan hanteras på adekvat sätt.

Tromboemboliska händelser

Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och fall av arteriell tromboembolism har observerats med cabozantinib. Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. Cabozantinib ska sättas ut för patienter som får en akut myokardinfarkt eller någon annan kliniskt signifikant arteriell tromboembolisk komplikation.

Blödning

Svår blödning har observerats med cabozantinib. Patienter som har haft svåra blödningar innan behandlingen initieras måste utredas noggrant innan behandling med cabozantinib inleds. Cabozantinib ska inte administreras till patienter som har eller löper risk att få svåra blödningar.

Sårkomplikationer

Sårkomplikationer har observerats med cabozantinib. Om möjligt ska behandling med cabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Beslut om återupptagande av behandling med cabozantinib efter operation ska baseras på klinisk bedömning av

adekvat sårläkning. Cabozantinib ska avbrytas för patienter med sårläkningskomplikationer som kräver medicinsk intervention.

Hypertoni

Hypertoni har observerats med cabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av cabozantinib. Under behandlingen med cabozantinib ska alla patienter kontrolleras med avseende på hypertoni och vid behov få vanlig blodtryckssänkande behandling. Vid bestående förhöjning av blodtrycket trots blodtryckssänkande läkemedel ska dosen av cabozantinib reduceras. Cabozantinib ska sättas ut vid allvarlig och ihållande hypertoni trots blodtryckssänkande behandling och dosreducering av cabozantinib. Vid hypertonisk kris ska cabozantinib sättas ut.

Palmar-plantar erytrodysestesi

Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) har observerats med cabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med cabozantinib. Cabozantinib bör återupptas med en lägre dos när PPES har förbättrats till grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har observerats med cabozantinib. Urinprotein bör kontrolleras regelbundet under behandling med cabozantinib. Cabozantinib bör sättas ut för patienter som får nefrotiskt syndrom.

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med cabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampanfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Behandlingen med cabozantinib bör sättas ut för patienter med RPLS.

Förlängning av QT-intervall

Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Vid användning av cabozantinib ska regelbunden övervakning med on-treatment EKG och elektrolyter (serumkalium, kalium och magnesium) övervägas.

CYP3A4-inducerare och -hämmare

Cabozantinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av cabozantinib och den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol medförde en ökning av plasmaexponeringen av cabozantinib. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cabozantinib och medel som är starka CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av cabozantinib och den starka CYP3A4-induceraren rifampicin medförde en minskning av plasmaexponeringen av cabozantinib. Därför bör långvarig administrering av medel som är starka CYP3A4-inducerare tillsammans med cabozantinib undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

P-glykoproteinsubstrat

Cabozantinib var en hämmare ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), men inte ett substrat för P-glykoprotein (P-gp)-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan cabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienter ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolkicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med cabozantinib (se avsnitt 4.5).

MRP2-hämmare

Administrering av MRP2-hämmare kan leda till ökning av plasmakoncentrationerna av cabozantinib. Därför bör försiktighet iaktas vid samtidig användning av MRP2-hämmare (t.ex. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnesrelaterade varningar

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på cabozantinib

CYP3A4-hämmare och -inducerare

Administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg dagligen i 27 dagar) till friska försökspersoner minskade clearance av cabozantinib (med 29 %) och ökade plasmaexponeringen vid en engångsdos av cabozantinib (AUC) med 38 %. Därför ska samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) och cabozantinib ske med försiktighet.

Administrering av den starka CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg dagligen i 31 dagar) till friska försökspersoner ökade clearance av cabozantinib (4,3-faldigt) och minskade plasmaexponeringen vid en engångsdos av cabozantinib (AUC) med 77 %. Långvarig samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturläkemedel som innehåller johannesört [*Hypericum perforatum*]) och cabozantinib ska därför undvikas.

Medel som förändrar pH i magsäcken

Samtidig administrering av protonpumpshämmaren (PPI) esomeprazol (40 mg dagligen i 6 dagar) och en engångsdos på 100 mg cabozantinib till friska försökspersoner ledde inte till någon kliniskt signifikant effekt på plasmaexponeringen av cabozantinib (AUC). Ingen dosjustering är indicerad när medel som förändrar pH i magsäcken (dvs. PPI:er, H₂-receptorantagonister och antacida) ges samtidigt med cabozantinib.

MRP2-hämmare

In vitro-data visar att cabozantinib är ett substrat av MRP2. Därför kan administrering av MRP2-hämmare leda till ökning av plasmakoncentrationerna av cabozantinib.

Sekvestreringsmedel för gallsalt

Sekvestreringsmedel för gallsalt såsom kolestyramin och kolesevelam (Cholestigel) kan interagera med cabozantinib och kan påverka absorption (eller reabsorption) vilket leder till potentiellt minskad exponering (se avsnitt 5.2). Den kliniska betydelsen av dessa potentiella interaktioner är okänd.

Effekten av cabozantinib på andra läkemedel

Effekten av cabozantinib på farmakokinetiken för kontraceptiva steroider har inte undersökts. Eftersom oförändrad kontraceptiv effekt inte kan garanteras, rekommenderas en ytterligare kontraceptiv metod, exempelvis en barriärmetod.

På grund av cabozantinibs höga plasmaproteinbindningsgrad (avsnitt 5.2) kan interaktion med warfarin vara möjlig genom bortträngning från bindningsställen ("displacement"). I händelse av en sådan kombination, bör INR-värdet övervakas.

P-glykoproteinsubstrat

Cabozantinib var en hämmare (IC₅₀ = 7,0 µM), men inte ett substrat, av P-gp-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan cabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienter ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolkicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med cabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor måste avrådas från att bli gravida medan de tar cabozantinib. Kvinnliga partners till manliga patienter som tar cabozantinib måste också undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder

bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partners under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Eftersom p-piller möjligen inte anses vara ett ”effektivt preventivmedel” ska de användas tillsammans med en annan metod, exempelvis en barriärmetod (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga studier med gravida kvinnor som använder cabozantinib. Djurstudier har visat embryofetala och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Cabozantinib ska endast användas under graviditet då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med cabozantinib.

Amning

Det är okänt om cabozantinib och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av den potentiella skadan för barnet ska mödrar avstå från amning under behandling med cabozantinib och i minst 4 månader efter avslutad behandling.

Fertilitet

Det finns inga data om human fertilitet. Baserat på icke-kliniska säkerhetsdata kan manlig och kvinnlig fertilitet nedsättas av behandling med cabozantinib (se avsnitt 5.3). Både män och kvinnor bör rådås att söka rådgivning och överväga fertilitetsbevarande åtgärder före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cabozantinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som trötthet och svaghet har förknippats med cabozantinib. Därför ska patienter rekommenderas att iaktta försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste allvarliga biverkningarna är hypertoni, diarré, palmar-plantar erytrodysestesi (PPES), lungembolism, trötthet och hypomagnesemi.

De vanligaste biverkningarna oavsett grad (som uppkommit hos minst 25% av patienterna) inkluderade diarré, hypertoni, trötthet, förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, illamående, minskad aptit, PPES, dysgeusi, minskat antal blodplättar, stomatit, anemi, kräkning, viktnedgång, dyspepsi och förstoppning. Hypertoni observerades oftare i den behandlingsnaiva RCC-populationen (67%) jämfört med RCC-patienter efter tidigare VEGF-riktad behandling (37%).

Biverkningstabell

Biverkningar listas i tabell 2 efter organsystemklass i MedDRA och efter frekvenskategorier. Frekvenser baseras på alla grader och definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar som har rapporterats med cabozantinib vid avancerad RCC

MedDRA-organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		abscess		
Blodet och lymfsystemet	anemi, lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni			

MedDRA- organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet	hypotyroidism			
Metabolism och nutrition	uttorkning, minskad aptit, hyperglykemi, hypoglykemi, hypofosfatemi, hypoalbuminemi, hypomagnesemi, hyponatremi, hypokalemi, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperbilirubinemi			
Centrala och perifera nervsystemet	perifer sensorisk neuropati, dysgeusi, huvudvärk, yrsel		kramp	cerebrovaskulär händelse
Öron och balansorgan		tinnitus		
Hjärtat				hjärtinfarkt
Blodkärl	hypertension	ventrombos, arteriell trombos		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dysfoni, dyspné, hosta	lungembolism		
Magtarmkanalen	diarré, illamående, kräkning, stomatit, förstoppning, buksmärta, dyspepsi, oral smärta, muntorrhet	pankreatit, smärta i övre delen av buken, gastroesofageal refluxsjukdom, hemorrojder	analfistel	
Lever och gallvägar			kolestatisk hepatit	
Hud och subkutan vävnad	palmar-plantar erytrodysestesi, acneiform dermatit, hudutslag, makulopapulöst hudutslag, torr hud, alopeci, förändrad hårfärg	klåda		

MedDRA- organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	smärta i extremitet, muskelspasmer, artralgi		osteonekros i käken	
Njurar och urinvägar	proteinuri			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet, mukosal inflammation, asteni	perifera ödem		
Undersökningar	viktnedgång, förhöjt ALAT, ASAT och ALP i serum, förhöjt blodbilirubin, förhöjt kreatinin, förhöjda triglycerider, minskat antal vita blodkroppar, förhöjt GGT, förhöjt amylas, förhöjt blodkolesterol, förhöjt lipas			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		sårkomplikationer		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Data för nedanstående reaktioner är baserade på patienter som fått Cabometyx 60 mg en gång dagligen peroralt i den pivotala RCC-studien efter tidigare (VEGF)-riktad behandling och för behandlingsnaiv RCC (avsnitt 5.1).

Gastrointestinal perforering

I RCC-studien, efter tidigare (VEGF)-riktad behandling (METEOR), rapporterades gastrointestinala perforeringar hos 0,9 % (3/331) av RCC-patienter som behandlats med cabozantinib. Händelserna var av grad 2 eller 3. Mediantiden till debut var 10,0 veckor.

I RCC-studien för behandlingsnaiv RCC (CABOSUN) rapporterades gastrointestinala perforeringar hos 2,6% (2/78) av patienterna behandlade med cabozantinib. Händelserna var av grad 4 och 5.

Dödliga perforeringar har förekommit i det kliniska cabozantinib-programmet.

Fistlar

I RCC-studien efter tidigare (VEGF)-riktad behandling (METEOR), rapporterades fistlar hos 1,2 % (4/331) av patienterna som behandlats med cabozantinib och inkluderade analfistlar hos 0,6 % (2/331) av patienterna som behandlats med cabozantinib. En händelse var av grad 3; återstoden var av grad 2. Mediantiden till debut var 30,3 veckor.

I RCC-studien med behandlingsnaiv RCC (CABOSUN) rapporterades inga fall av fistlar.

Blödning

I RCC-studien efter tidigare (VEGF)-riktad behandling (METEOR) var incidensen av svåra blödningshändelser (grad ≥ 3) 2,1 % (7/331) för RCC-patienter som behandlats med cabozantinib. Mediantiden till debut var 20,9 veckor.

I RCC-studien med behandlingsnaiv RCC (CABOSUN), var incidensen av svåra blödningshändelser (grad ≥ 3) för RCC-patienter som behandlats med cabozantinib 5,1% (4/78).

Dödliga blödningar har förekommit i det kliniska cabozantinib-programmet.

Reversibelt posteriori leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Inga fall av RPLS rapporterades i METEOR eller CABOSUN studierna, men RPLS har rapporterats i andra kliniska studier med cabozantinib.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling för överdosering av cabozantinib och möjliga överdoseringssymtom har inte fastställts.

I händelse av misstänkt överdos ska cabozantinib sättas ut och stödjande behandling sättas in. Metabola kliniska laboratorievärden bör kontrolleras minst en gång per vecka eller när det bedöms vara kliniskt lämpligt för att utvärdera eventuella trendförändringar. Biverkningar som förknippas med överdosering ska behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatikum, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE26.

Verkningsmekanism

Cabozantinib är en liten molekyl som hämmar flera receptortyrosinkinaser (RTK) som är inblandade i tumörtillväxt och angiogenes, patologisk benremodellering, läkemedelsresistens och metastatisk utveckling av cancer. Cabozantinib utvärderades när det gällde dess hämmande aktivitet mot flera olika kinaser och identifierades som en hämmare av receptorerna för MET (proteinet hepatocyt-tillväxtfaktorreceptor) och VEGF (vaskulär endotelial tillväxtfaktor). Dessutom hämmar cabozantinib andra tyrosinkinaser inklusive GAS6-receptorn (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, stamcellsfaktorreceptorn (KIT), TRKB, Fms-liknande tyrosinkinase-3 (FLT3) och TIE-2.

Farmakodynamisk effekt

Cabozantinib uppvisade dosrelaterad hämning av tumörtillväxt, tumörregression, och/eller hämning av metastasering i ett brett spektrum av prekliniska tumörmodeller.

Hjärtelektrofysiologi

En ökning från baslinjen av korrigerat QT-intervall enligt Fridericia (QTcF) på 10–15 ms på dag 29 (men inte på dag 1) efter insättning av behandling med cabozantinib (med en dos på 140 mg en gång dagligen) sågs i en kontrollerad klinisk studie av patienter med medullär tyreoidcancer. Denna effekt var inte förenad med någon förändring i hjärtats vågformsmorfologi eller nya rytmer. Inga patienter som behandlades med cabozantinib i denna studie hade ett bekräftat QTcF >500 ms, och samma sak gällde för patienter som behandlades med cabozantinib i RCC-studierna (vid en dos på 60 mg).

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska data vid njurcancer efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling

Säkerheten och effekten av CABOMETYX vid behandling av njurcancer, efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling, utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 (METEOR). Patienter (N=658) med avancerad RCC med en klarcells-komponent som tidigare hade fått minst 1 VEGF-receptor-tyrosinkinashämmare (VEGFR TKI) randomiserades (1:1) till CABOMETYX (N=330) eller everolimus (N=328). Patienter kunde ha fått andra behandlingar, inklusive cytokiner, och antikroppar riktade mot VEGF, PD-1 (programmerad död)-receptorn, eller dess ligander. Patienter med behandlade hjärnmetastaser fick delta. Progressionsfri överlevnad (PFS) bedömdes av en blindad, oberoende radiologisk granskningskommitté, och den primära analysen utfördes bland de första 375 randomiserade patienterna. Sekundära effektmått var objektiv svarsfrekvens (ORR) och total överlevnad (OS). Tumörbedömningar gjordes var åttonde vecka under de första 12 månaderna, och därefter var tolfte vecka.

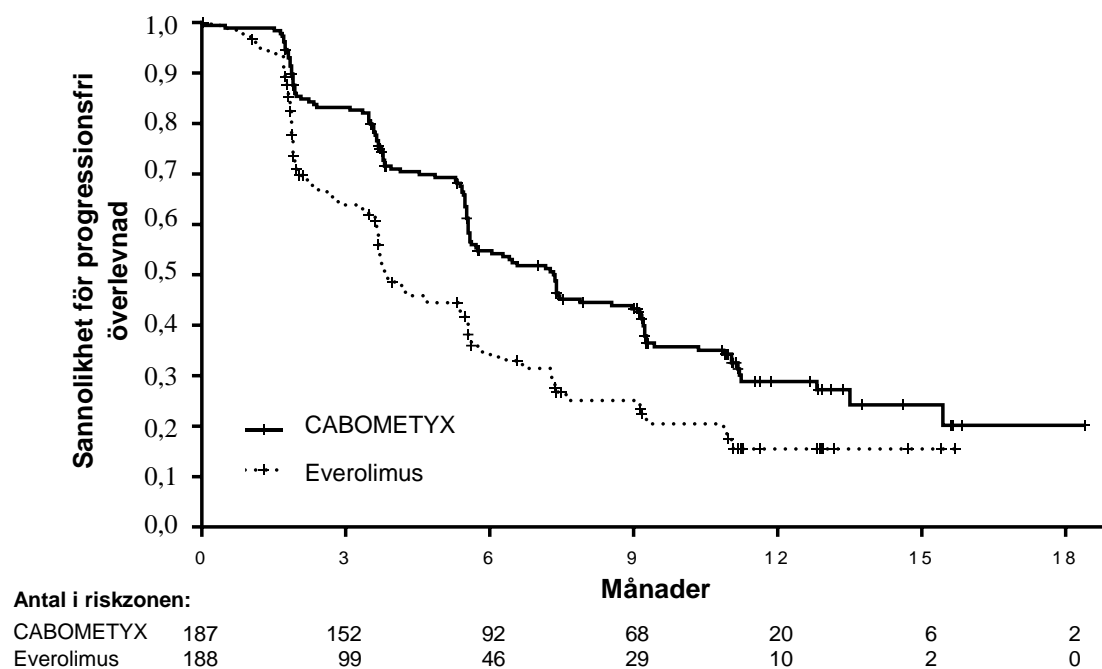
Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var likartade mellan CABOMETYX- och everolimusarmarna. Majoriteten av patienterna var män (75 %), med en medianålder på 62 år. Sjuttioen procent (71 %) fick endast en tidigare VEGFR TKI; 41 % av patienterna fick sunitinib som sin enda tidigare VEGFR TKI. Enligt kriterierna från Memorial Sloan Kettering Cancer Center för prognostisk riskkategori, var 46 % gynnsamma (0 riskfaktorer), 42 % hade en medelrisk (1 riskfaktor) och 13 % var ogynnsamma (2 eller 3 riskfaktorer). Femtiofyra procent (54 %) av patienterna hade 3 eller flera organ med metastatisk sjukdom, inklusive lunga (63 %), lymfkörtlar (62 %), lever (29 %) och skelett (22 %). Medianvärdet för behandlingens längd var 7,6 månader (intervall 0,3–20,5) för patienter som fick CABOMETYX och 4,4 månader (intervall 0,21–18,9) för patienter som fick everolimus.

En statistiskt signifikant förbättring av PFS visades för CABOMETYX jämfört med everolimus (figur 1 och tabell 3). En planerad interimanalys av OS utfördes vid tiden för PFS-analysen och uppnådde inte interimsgränsen för statistisk signifikans (202 händelser, HR=0,68 [0,51; 0,90], p=0,006). I en påföljande oplanerad interimanalys av OS, visades en statistiskt signifikant förbättring för patienter som randomiserats till CABOMETYX jämfört med everolimus (320 händelser, median på 21,4 månader mot 16,5 månader; HR=0,66 [0,53; 0,83], p=0,0003; figur 2). Jämförbara resultat för OS observerades i en uppföljande analys (beskrivande) efter 430 händelser.

Explorativa analyser av PFS och OS hos intention-to-treat (ITT)-gruppen har också visat enhetliga resultat till fördel för CABOMETYX jämfört med everolimus i olika subgrupper enligt ålder (<65 mot ≥65, kön, MSKCC-riskgrupp (gynnsam, medel, ogynnsam), ECOG-status (0 mot 1), tid från diagnos till randomisering (<1 år mot ≥1 år), tumörens MET-status (hög jämfört med låg jämfört med okänd), skelettmetastaser (saknas jämfört med förekomst), visceral metastaser (saknas jämfört med förekomst), visceral och skelettmetastaser (saknas jämfört med förekomst), antal tidigare VEGFR-TKI (1 jämfört med ≥2), varaktighet för första VEGFR-TKI (≤6 månader jämfört med >6 månader).

Objektiva svarsfrekvensfynd sammanfattas i tabell 4.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad enligt oberoende radiologisk granskningskommitté hos RCC-patienter efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling (De första 375 patienterna randomiserades)

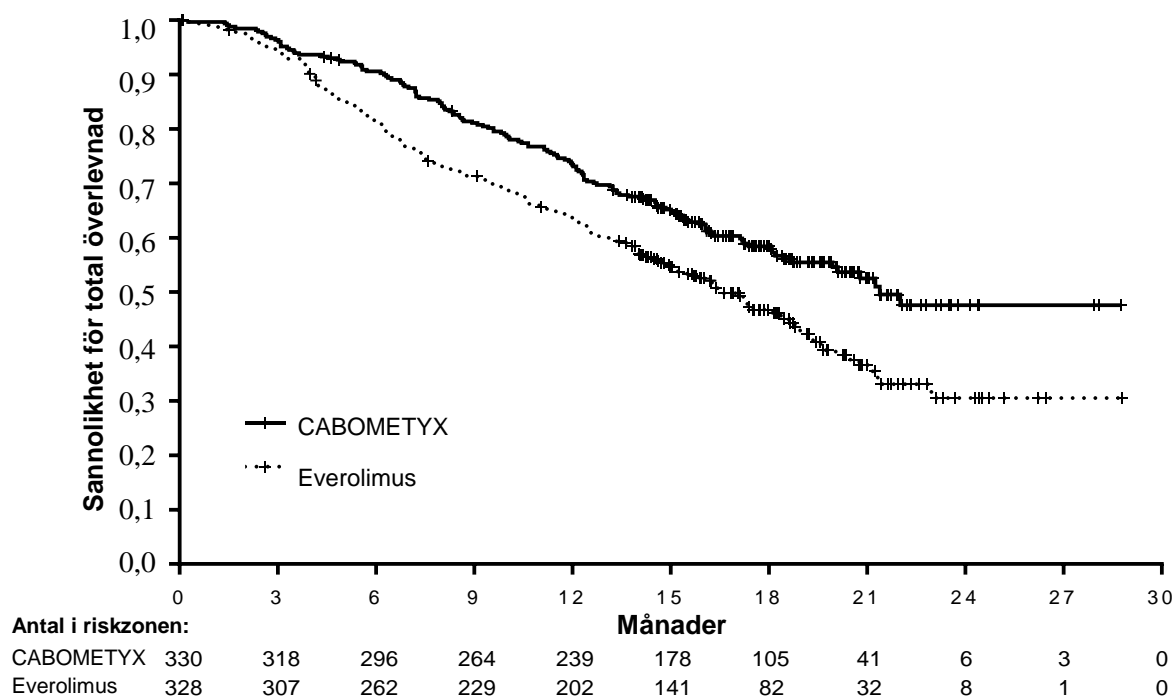


Tabell 3: Sammanfattning av PFS-fynd enligt oberoende radiologisk granskningskommitté hos RCC-patienter efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling

Effektmått	Primär PFS-analyspopulation		Intent-to-treat-population	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Medianvärde PFS (95 % KI), månader	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
HR (95 % KI), p-värde ¹	0,58 (0,45; 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p<0,0001	

¹ stratifierat log-rank-test

Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad hos RCC-patienter efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling



Tabell 4: Sammanfattning av ORR-resultat per granskning av oberoende radiologisk kommitté (IRC) och prövarens granskning hos RCC-patienter efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling

Effektmått	Primär analys ORR Intent-to-treat-population (IRC)		ORR per prövarens granskning av Intent-to-treat-population	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (endast partiella svar) (95 % KI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-värde ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Partiellt svar	17 %	3 %	24 %	4 %
Mediantid till första svar, månader (95 % KI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabil sjukdom som bästa svar	65 %	62 %	63 %	63 %
Progressiv sjukdom som bästa svar	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ chi-två-test

Kliniska data vid behandlingsnaiv njurcancer

Säkerheten och effekten av CABOMETYX vid behandling av behandlingsnaiv njurcancer utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie (CABOSUN). Patienter (N=157) med tidigare obehandlad, lokalt avancerad eller metastaserande RCC med en klarcellskomponent randomiserades (1:1) till CABOMETYX (N=79) eller sunitinib (N=78). Patienterna var tvungna att ha intermediär eller dålig prognos som riskgruppskategori enligt International Metastatic RCC Database

Consortium (IMDC). Patienterna stratifierades utifrån IMDC-riskgrupp och närvaro av benmetastaser (ja/nej). Cirka 75 % av patienterna genomgick en nefrektomi före behandlingens början.

För sjukdom med intermediär prognos uppnåddes en eller två av följande riskfaktorer, medan tre eller fler faktorer uppnåddes för dålig prognos: tid från diagnos av RCC till systemisk behandling < 1 år, Hgb < LLN, Korrigerat kalcium > ULN, KPS < 80%, antal neutrofiler > ULN och blodplättantal > ULN.

Det primära effektmåttet var PFS. Sekundära effektmått var objektiv svarsfrekvens (ORR) och total överlevnad (OS). Tumörbedömningar genomfördes var 12:e vecka.

Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var likartade mellan CABOMETYX- och sunitinibarmarna. Majoriteten av patienterna var män (78%) med en medianålder på 62 år. Patientfördelningen enligt IMDC-riskgrupper var 81% intermediär prognos (1-2 riskfaktorer) och 19% dålig prognos (≥ 3 riskfaktorer). Majoriteten av patienterna (87%) hade ECOG performance status 0 eller 1; 13% hade ECOG performance status 2. Trettiosex procent (36%) av patienterna hade benmetastaser.

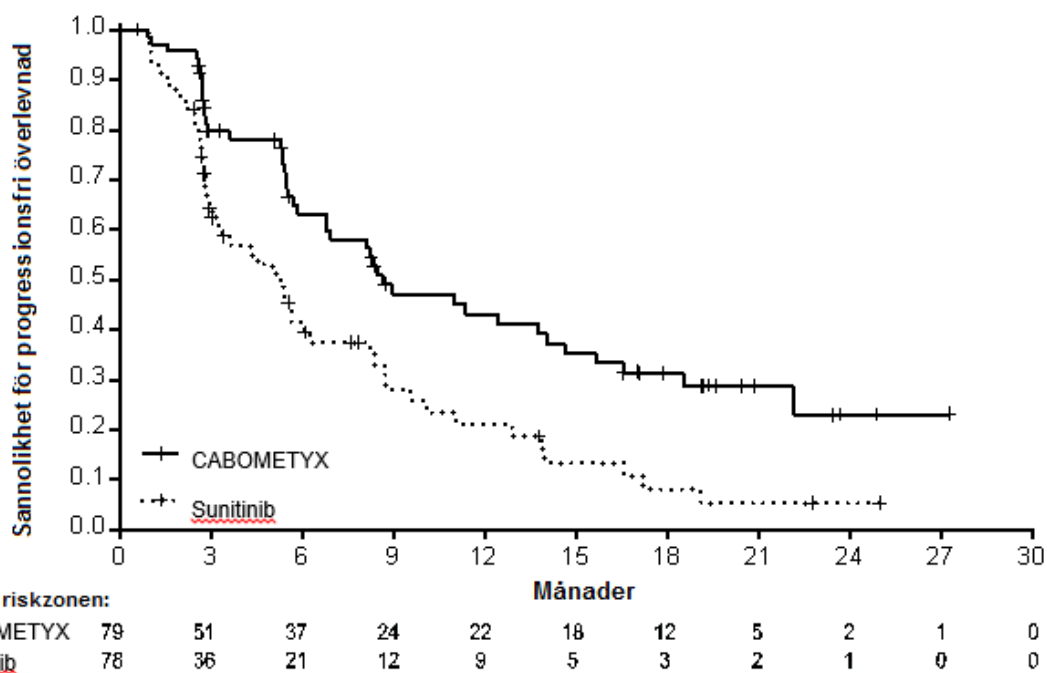
En statistiskt signifikant förbättring av PFS, som bedömdes retrospektivt av en blindad oberoende radiologisk kommitté (IRC), visades för CABOMETYX jämfört med sunitinib (Figur 3 och Tabell 5). Resultaten från prövarens och IRC:s granskning av PFS var överensstämmande.

Patienter med både positiv och negativ MET-status visade en gynnsam effekt med CABOMETYX jämfört med sunitinib, med större aktivitet hos patienter med positiv MET-status jämfört med patienter med negativ MET-status (HR=0,32 (0,16, 0,63) vs 0,67 (0,37, 1,23).

Behandling med CABOMETYX associerades med längre överlevnad jämfört med sunitinib (Tabell 5). Studien saknade power för OS-analys och datan var inte tillräckligt utvecklad.

Resultatet för objektiv svarsfrekvens (ORR) är sammanfattat i Tabell 5.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad av IRC i behandlingsnaiva RCC-patienter



Tabell 5: Effektergebnat hos behandlingsnaiva RCC-patienter (ITT population, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Progressionsfri överlevnad (PFS) av IRC ^a		
Median PFS i månader (95% CI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95% CI); stratifierat ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Tvåsidigt log-rank p-värde: stratifierat ^b	p=0,0005	
Progressionsfri överlevnad (PFS) av prövaren		
Median PFS i månader (95% CI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95% CI); stratifierat ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Tvåsidigt log-rank p-värde: stratifierat ^b	p=0,0042	
Övergripande överlevnad		
Median OS i månader (95% CI)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95% CI); stratifierat ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Objektiv svarsfrekvens n (%) av IRC		
Fullständigt svar	0	0
Partiellt svar	16 (20)	7 (9)
ORR (endast partiella svar)	16 (20)	7 (9)
Stabil sjukdom	43 (54)	30 (38)
Progressiv sjukdom	14 (18)	23 (29)
Objektiv svarsfrekvens n (%) av prövaren		
Fullständiga svar	1 (1)	0
Partiella svar	25 (32)	9 (12)
ORR (endast partiella svar)	26 (33)	9 (12)
Stabil sjukdom	34 (43)	29 (37)
Progressiv sjukdom	14 (18)	19 (24)

^a I enlighet med EU censoring

^bStratifieringsfaktorer per IxRS omfattar IMDC riskkategorier (intermediär prognos, dålig prognos och benmetastaser (ja, nej)

^c Uppskattade med hjälp av Cox proportional hazard model justerade för stratifieringsfaktorer per IxRS. Hazard ratio < 1 indikerar progressionsfri överlevnad till förmån för cabozantinib

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för CABOMETYX för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av njur- och njurbäckencancer (exklusive nefroblastom, nefroblastomatos, klarcellssarkom, mesoblastiskt nefrom, renal medullär cancer och rhabdoid tumör i njuren) (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av cabozantinib uppnås maximala plasmakoncentrationer av cabozantinib 3 till 4 timmar efter dosering. Plasma-koncentrationstidsprofiler visar en andra absorptionstopp cirka 24 timmar efter administrering, vilket tyder på att cabozantinib kan genomgå enterohepatisk recirkulation.

Upprepad daglig dosering av cabozantinib med 140 mg i 19 dagar resulterade i en ungefär 4- till 5-faldig genomsnittlig ackumulering av cabozantinib (baserat på AUC) jämfört med administrering av en engångsdos; steady state uppnås ungefär vid dag 15.

En fettrik måltid ökade måttligt värdena för C_{max} och AUC (41 % respektive 57 %) jämfört med fastande tillstånd hos friska försökspersoner som fick en oral engångsdos på 140 mg cabozantinib. Det finns ingen information om den exakta effekten av födointag när detta sker 1 timme efter administrering av cabozantinib.

Bioekvivalens kunde inte visas mellan cabozantinib som kapsel respektive tablett efter en engångsdos på 140 mg till friska försökspersoner. En ökning på 19 % av C_{max} för tablettformuleringen (CABOMETYX) jämfört med kapselformuleringen (COMETRIQ) observerades. En skillnad på mindre än 10 % i AUC observerades mellan cabozantinib formulerat som tablett (CABOMETYX) och kapsel (COMETRIQ).

Distribution

Cabozantinib är i hög grad proteinbundet *in vitro* i human plasma ($\geq 99,7$ %). Baserat på den populationsfarmakokinetiska (PK) modellen är distributionsvolymen (V_z) cirka 319 L (SE: $\pm 2,7$ %). Proteinbindningen var oförändrad hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

Cabozantinib metaboliserades *in vivo*. Fyra metaboliter förekom i plasma vid exponeringar (AUC) som var större än 10 % av moderföreningen: XL184-N-oxid, XL184 amid-spjälkningsprodukt, XL184-monohydroxisulfat och 6-desmetylamid-spjälkningsprodukt-sulfat. Två icke-konjugerade metaboliter (XL184-N-oxid och XL184 amid-spjälkningsprodukt), vilka innehåller <1 % av den målinriktade kinashämmningsförmågan hos moderföreningen cabozantinib, står var och en för <10 % av den totala läkemedelsrelaterade plasmaexponeringen.

Cabozantinib är ett substrat för CYP3A4-metabolism *in vitro*, i egenskap av en neutraliserande antikropp mot CYP3A4-hämmat bildande av metabolit XL184 N-oxid med >80 % i en NADPH-katalyserad humanlevermikrosomal (HLM) inkubering. Däremot hade neutraliserande antikroppar mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1 ingen effekt på bildandet av cabozantinibs metaboliter. En neutraliserande antikropp mot CYP2C9 visade en minimal effekt på cabozantinibs metabolitbildning (dvs. en minskning på <20 %).

Eliminering

I en farmakokinetisk populationsanalys av cabozantinib med användning av data som samlats in från 318 patienter med RCC och 63 normala friska frivilliga efter oral administrering av doser på 60 mg, 40 mg och 20 mg, är den terminala halveringstiden i plasma för cabozantinib cirka 99 timmar. Genomsnittlig clearance (CL/F) vid steady state uppskattades till 2,2 L/timme. Inom en 48-dagars insamlingsperiod efter en engångsdos av ¹⁴C-cabozantinib hos friska försökspersoner, återfanns cirka 81 % av den totala administrerade radioaktiviteten, varav 54 % i feces och 27 % i urin.

Farmakokinetik i speciella patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt njurfunktion tyder på att förhållandet mellan geometriska LS-medelvärden för plasma-cabozantinib, C_{max} och AUC_{0-inf} var 19 % och 30 % högre för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (90 % KI för C_{max} 91,60 % till 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % till 171,26 %) och 2 % och 6-7 % högre (90 % KI för C_{max} 78,64 % till 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % till 140,11 %), för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt leverfunktion visar att exponeringen (AUC_{0-inf}) ökade med 81 % och 63 % hos patienter med lindrigt respektive måttligt nedsatt leverfunktion, (90 % KI för AUC_{0-inf} : 121,44 % till 270,34 % för lindrigt och 107,37 % till 246,67 % för måttligt). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

Etnicitet

Vid en farmakokinetisk populationsanalys identifierades inga kliniskt relevanta skillnader i PK för cabozantinib baserat på etnicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar har inte observerats i kliniska studier, men har setts hos djur vid exponeringsnivåer som är likartade med kliniska exponeringsnivåer och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

I upp till 6 månader långa toxicitetsstudier med upprepad dosering till råttor och hundar, var målorganen för toxicitet magtarmkanal, benmärg, lymfoida vävnader, njure, binjure och vävnader i reproduktionskanal. NOAEL (nivå utan observerad skadlig effekt) för dessa fynd var lägre än kliniska exponeringsnivåer för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Cabozantinib har inte uppvisat någon mutagen eller klastogen potential i en standarduppsättning av genotoxicitetsanalyser. Cabozantinibs cancerogena potential har utvärderats i två arter: rasH2-transgena möss och Sprague-Dawleyråttor. I den 2 år långa karcinogenicitetsstudien på råttor bestod de cabozantinibrelaterade neoplastiska fynden av en ökad incidens av godartad feokromocytom, ensamt eller i kombination med malign feokromocytom/komplex malign feokromocytom, i binjuremärgen hos båda könen vid exponeringar långt under den avsedda exponeringen hos människa. Den kliniska relevansen av de neoplastiska förändringarna som observerats i råttor är osäker, men är troligen låg. Cabozantinib var inte karcinogent i rasH2-musmodellen vid en något högre exponering än den avsedda humana terapeutiska exponeringen.

Fertilitetsstudier på råttor har visat minskad fertilitet hos hanar och honor. Dessutom observerades hypospermatogenes hos hanhundar vid exponeringsnivåer under kliniska exponeringsnivåer för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Embryofetala utvecklingsstudier utfördes på råttor och kanin. Hos råttor orsakade cabozantinib postimplantationsförlust, fetalt ödem, gomspalt/kluven läpp, dermal aplasi och böjd eller rudimentär svans. Hos kanin orsakade cabozantinib fetala mjukdelsförändringar (minskad mjältstorlek, liten eller saknad mellanliggande lunglob) och ökad fetal incidens av totala missbildningar. NOAEL för

embryofetal toxicitet och teratogena fynd understeg de kliniska exponeringsnivåerna för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Juvenila råttor (jämförbart med en >2 år gammal pediatrik population) som fick cabozantinib visade ökade WBC-parametrar, minskad hematopoes, pubescent/omogt reproduktionssystem hos honor (utan fördröjd vaginal öppning), tandavvikelser, minskat benmineralinnehåll och bentäthet, leverpigmentering och lymfoid hyperplasi i lymfkörtlar. Fynd i uterus/ovarier och minskad hematopoes verkade vara övergående, medan effekter på benparametrar och leverpigmentering kvarstod. Juvenila råttor (motsvarande en <2 år gammal pediatrik population) visade likartade behandlingsrelaterade fynd, men verkade vara känsligare för cabozantinibrelaterad toxicitet vid jämförbara dosnivåer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettinnehåll

Mikrokristallin cellulosa

Laktos, vattenfri

Hydroxipropylcellulosa

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal silikondioxid, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos 2910

Titandioxid (E171)

Triacetin

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE-bliester med baksida av genomtryckbar aluminiumfolie med 7 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller 4 bliester med 28 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med en barnskyddande förslutning av polypropylen och tre behållare med torkmedel av silikongel. Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 September 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANCE

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 20 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CABOMETRYX 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 40 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CABOMETYX 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 60 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CABOMETYX 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 20 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1136/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 40 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1136/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 60 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1136/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

CABOMETRYX 20 mg filmdragerade tabletter
CABOMETRYX 40 mg filmdragerade tabletter
CABOMETRYX 60 mg filmdragerade tabletter
cabozantinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CABOMETRYX är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CABOMETRYX
3. Hur du tar CABOMETRYX
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CABOMETRYX ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CABOMETRYX är och vad det används för

Vad CABOMETRYX är

CABOMETRYX är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen cabozantinib. Det används för att behandla vuxna med avancerad njurcancer.

Hur CABOMETRYX verkar

CABOMETRYX blockerar effekten av proteiner som kallas receptortyrosinkinaser (RTK), vilka är involverade i tillväxten av celler och utvecklingen av nya blodkärl som försörjer cellerna. Dessa proteiner kan finnas i stora mängder i cancerceller. Genom att blockera deras effekt kan CABOMETRYX bromsa tumörens tillväxttakt och hjälpa till att skära av blodförsörjningen som cancercellerna behöver.

2. Vad du behöver veta innan du tar CABOMETRYX

Ta inte CABOMETRYX

- om du är allergisk mot cabozantinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar CABOMETRYX om du:

- har högt blodtryck
- har diarré
- nyligen har haft en stor blödning
- har opererats inom den senaste månaden (eller om någon operation är planerad), inklusive tandoperation
- har inflammatorisk tarmsjukdom (exempelvis Crohns sjukdom eller ulcerös kolit, divertikulit eller blindtarmsinflammation)
- nyligen har haft en blodpropp i benet, stroke eller hjärtattack
- har någon lever- eller njursjukdom.

Tala om för läkaren om något av ovanstående stämmer in på dig. Du kanske behöver behandlas för det, eller så kan läkaren ändra din dos av CABOMETYX, eller stoppa behandlingen helt. Se även avsnitt 4 ”*Eventuella biverkningar*”.

Barn och ungdomar

CABOMETYX rekommenderas inte för barn och ungdomar. Effekterna av CABOMETYX på personer under 18 år är okända.

Andra läkemedel och CABOMETYX

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel. Detta är viktigt eftersom CABOMETYX kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Dessutom kan vissa läkemedel påverka hur CABOMETYX verkar. Det kan betyda att läkaren måste ändra dosen/doserna du tar. Du ska informera läkaren om alla läkemedel du använder men det är speciellt viktigt om du använder:

- Läkemedel mot svampinfektioner, t.ex. itraconazol, ketokonazol och posakonazol
- Läkemedel mot bakterieinfektioner (antibiotika), t.ex. erytromycin, klaritromycin och rifampicin
- Allergiläkemedel, t.ex. fexofenadin och ranolazin
- Läkemedel mot epilepsi eller krampanfall, t.ex. fenytoin, karbamazepin och fenobarbital
- (Traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*), som ibland används för att behandla depression eller depressionsrelaterade tillstånd, t.ex. ångest
- Läkemedel som gör blodet tunnare, t.ex. warfarin
- Läkemedel mot högt blodtryck eller andra hjärtsjukdomar, t.ex. aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, talinolol och tolvaptan
- Läkemedel mot diabetes, t.ex. saxagliptin och sitagliptin
- Läkemedel mot gikt, t.ex. kolkicin
- Läkemedel mot hiv eller AIDS, t.ex. efavirenz, ritonavir, maravirok och emtricitabin
- Läkemedel för att förhindra avstötning av transplanterat (ciclosporin) och behandlingar som baseras på ciclosporin vid ledgångsreumatism (reumatoid artrit) och psoriasis

P-piller

Om du tar CABOMETYX samtidigt som du använder p-piller kan det hända att p-pillren inte har någon effekt. Därför bör du även använda ett barriärpreventivmedel (t.ex. kondom eller pessar) medan du tar CABOMETYX och i minst 4 månader efter det att behandlingen är avslutad.

CABOMETYX med mat

Ta inte CABOMETYX i samband med mat. Du ska inte äta något under minst 2 timmar innan du tar CABOMETYX och 1 timme efter det att du tagit läkemedlet. Undvik att äta eller dricka produkter som innehåller grapefrukt så länge du tar detta läkemedel, eftersom de kan öka mängden CABOMETYX i blodet.

Graviditet, amning och fertilitet

Undvik att bli gravid medan du behandlas med CABOMETYX. Om du eller din partner kan bli gravid måste du använda lämpliga preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter det att behandlingen är avslutad. Fråga din läkare vilka preventivmetoder som är lämpliga medan du tar CABOMETYX (se även under Andra läkemedel och CABOMETYX här ovanför).

Berätta för din läkare om du eller din partner blir gravid eller planerar att bli gravid medan du behandlas med CABOMETYX.

Tala med din läkare INNAN du tar CABOMETYX om du eller din partner funderar på eller planerar att skaffa barn efter det att din behandling är avslutad. Det finns en risk för att din fertilitet kan påverkas av behandlingen med CABOMETYX.

Kvinnor som tar CABOMETYX ska inte amma under behandlingen och inte under minst 4 månader efter avslutad behandling, eftersom cabozantinib och/eller dess nedbrytningsprodukter (metaboliter) kan utsöndras i bröstmjölk och skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Var försiktig när du kör bil eller använder maskiner. Tänk på att behandlingen med CABOMETYX kan göra att du känner dig trött eller svag och kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

CABOMETYX innehåller laktos

CABOMETYX innehåller laktos (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar CABOMETYX

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du ska fortsätta ta detta läkemedel tills läkaren tar beslut om att avsluta behandlingen. Om du får allvarliga biverkningar kan läkaren ändra din dos eller avsluta behandlingen tidigare än beräknat. Läkaren avgör om din dos behöver justeras.

CABOMETYX ska tas en gång om dagen. Vanlig dos är 60 mg, men läkaren bestämmer vilken dos som är rätt för dig.

CABOMETYX ska **inte** tas med mat. Du ska inte äta något under minst 2 timmar innan du tar CABOMETYX och 1 timme efter det att du tagit läkemedlet. Svälj tabletten med ett helt glas vatten. Krossa inte tabletterna.

Om du har tagit för stor mängd av CABOMETYX

Om du har tagit mer CABOMETYX än du har fått anvisningar om ska du tala med läkare eller åka direkt till sjukhuset och ta med dig tabletterna och den här bipacksedeln.

Om du har glömt att ta CABOMETYX

- Om det fortfarande är 12 timmar eller mer tills det är dags för nästa dos, ska du ta den missade dosen så snart du kommer ihåg det. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mindre än 12 timmar tills det är dags för nästa dos ska du inte ta den missade dosen. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du får biverkningar kan läkaren säga åt dig att ta en lägre dos av CABOMETYX. Läkaren kan även skriva ut andra läkemedel som hjälper till att hålla biverkningarna under kontroll.

Kontakta läkaren omedelbart om du märker någon av följande biverkningar – du kan behöva akut läkarvård:

- Symtom som magsmärta, illamående, kräkning, förstoppning eller feber. De kan vara tecken på gastrointestinal perforering, dvs. ett hål som bildas i magsäcken eller tarmen och som kan vara livshotande.
- Svår eller okontrollerbar blödning med symtom såsom: blodblandade kräkningar, svart avföring, blod i urinen, huvudvärk, blodiga upphostningar.
- Svullnad, smärta i händer och fötter, eller andfåddhet.
- Ett sår som inte läker.
- Krampanfall, huvudvärk, förvirring eller koncentrationsproblem. De kan vara tecken på ett tillstånd som kallas reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS). RPLS är mindre vanligt (förekommer hos färre än 1 av 100 användare).

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Orolig mage, inklusive diarré, illamående, kräkning, förstoppning, matsmältningsbesvär och magsmärta
- Blåsor, smärta i händer eller fotsulor, utslag eller hudrodnad, torr hud, hudinflammation med utslag och hudutslag i form av fläckar eller knottor
- Minskad aptit, viktnedgång, förändrad smakupplevelse
- Trötthet, svaghet, huvudvärk, yrsel, domningar, stickningar, brännande känsla, smärta i armar och ben
- Minskat antal blodplättar (vilket ökar risken för blödning och blåmärken)
- Minskat antal vita blodkroppar
- Högt blodtryck
- Blodbrist (lågt antal röda blodkroppar)
- Rodnad, svullnad eller smärta i munnen och svalget, svårt att tala, heshet, hosta, muntorrhet
- Förändringar i blodprovresultat som används för att kontrollera allmän hälsa och organfunktion (inklusive levern)
- Låga nivåer av elektrolyter i blodet (som magnesium, kalcium, fosfat, natrium eller kalium)
- Höga kaliumnivåer i blodet
- Ökning av nivån av bilirubin i blodet (kan leda till gulsot/gul hud eller gula ögon)
- Minskning av specifik typ av protein i blodet (hypoalbuminemi)
- Förändringar i blodprover som tas för att undersöka funktionen av din bukspottkörtel (inkluderar ökning av lipas- och amylasnivåer)
- Ökning av blodkreatinin (ett kemiskt ämne som produceras vid muskelaktivitet och som utsöndras av njurarna)
- Ökning eller minskning av blodsockernivåer
- Ökning av kolesterolnivåer
- Smärta i armar, ben och leder, muskelspasmer
- Andfåddhet
- Protein i urinen (påvisat vid test)
- Minskad aktivitet i sköldkörteln med symtom som trötthet, viktökning, förstoppning, frusenhet och torr hud
- Uttorkning (brist på vätska)
- Alopeci (håravfall och tunnare hår), förändring av hårfärgen

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Abscess (ansamling av var, med svullnad och inflammation)
- Ringningar i öronen (tinnitus)
- Blodproppar i vener, artärer och lungor
- Inflammation i bukspottkörteln
- Smärta i övre delen av magen
- Gastroesofageal refluxsjukdom (läckage av surt magsäcksinnehåll upp i matstruben)
- Hemorrojder
- Klåda
- Svullnad i ben, fötter, armar och händer
- Sårkomplikationer

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 av 100 användare)

- Kramper
- Smärtsam spricka eller onormal kanal i vävnaden runt anus
- Minskat flöde av galla från levern
- Skada i käkbenet

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Stroke
- Hjärtinfarkt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CABOMETYX ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret, burketiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är cabozantinib (S)-malat.

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter. Varje tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 20 mg cabozantinib.

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter. Varje tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 40 mg cabozantinib.

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter. Varje tablett innehåller cabozantinib (S)-malat motsvarande 60 mg cabozantinib.

Övriga innehållsämnen är:

- **Tablettinnehåll:** mikrokristallin cellulosa, vattenfri laktos, hydroxietylcellulosa, kroskarmellosnatrium, vattenfri kolloidal silikondioxid, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 för laktosinnehåll).
- **Filmdragering:** hypromellos, titandioxid (E171), triacetin, gul järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter är gula, runda utan skåra, märkta med "XL" på ena sidan och "20" på den andra.

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter är gula, triangelformade utan skåra, märkta med "XL" på ena sidan och "40" på den andra.

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala utan skåra, märkta med "XL" på ena sidan och "60" på den andra.

CABOMETYX tabletter tillhandahålls i förpackningar med antingen 4 blister med 7 tabletter i varje (28 totalt), eller en plastburk med 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

Tillverkare

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street,
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s.
Olbrachtova 2006/9,
140 00 Praha 4
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

France

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

Latvija

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Narbuto g. 5,
08103 Vilnius
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16a-1°
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

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

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Brodišče 32
SI-1236 Trzin
Tel: + 386 1 236 47 00

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,
Hrvatska
Tel: +385 1 6311 833
Fax: +385 1 6311 844

Slovenská republika

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

Ireland

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för cabozantinib är CHMP:s slutsatser följande:

En översyn av tromboemboliska händelser visade att cerebrovaskulära händelser, hjärtinfarkt och venös och arteriell trombos inträffar efter användning av cabozantinib i kliniska prövningar och/eller efter marknadsföring. Även om informationen om fallen är begränsad eller att andra påverkande faktorer finns i vissa fall, kan inte ett orsakssamband uteslutas. Dessutom finns indikationer i litteraturen om en förhöjd risk för (arteriella) tromboemboliska händelser med VEGFR-TKI. Det rekommenderas därför att uppdatera produktinformationen med dessa händelser.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandena för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för cabozantinib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller cabozantinib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning ändras.