

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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)

CABOMETRYX er indiceret til behandling af fremskredent nyrecellekarcinom (RCC):

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

Hepatocellulært karcinom (HCC)

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

CABOMETRYX (cabozantinib)-tabletter og COMETRIQ (cabozantinib)-kapsler er ikke bioækvivalente og må ikke udskiftes indbyrdes (se pkt. 5.2). Hvis en patient skal skifte fra cabozantinib-kapsler til cabozantinib-tabletter, skal patienten fortsætte med en CABOMETRYX-dosis, der ikke overstiger 60 mg eller den aktuelle COMETRIQ-dosis (alt efter, hvad der er lavest).

Til RCC og HCC er den anbefalede dosis CABOMETRYX 60 mg en gang dagligt. Behandlingen bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har klinisk fordel af behandlingen, eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet.

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

| Bivirkning og sværhedsgrad | Behandlingsændring |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 1 , genstartes behandlingen ved en reduceret dosis. Hvis bivirkningerne ikke forsvinder, seponeres CABOMETYX permanent. |

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 patienter

En specifik justering af cabozantinibdosis er ikke nødvendig til ældre mennesker (≥ 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. Der foreligger ingen data.

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 bivirkninger (abdominalmerter, slimhindeinflammation, obstipation, diarré, opkastninger).

Ved nyrecellekarcinom efter tidligere vaskulær endothelial vækstoffaktor (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 forsøg (CABOSUN).

Ved hepatocellulært karcinom efter forudgående systemisk behandling forekom dosisreduktioner og dosisafbrydelser hos henholdsvis 62 % og 84 % af de cabozantinib-behandlede patienter i det kliniske forsøg (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.

Hepatiske virkninger

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).

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. CABOMETYX anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), da cabozantinib ikke er undersøgt i denne population, og eksponering kan være øget hos disse patienter.

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 gastrointestinale 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 gastrointestinalkanalene 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-bivirkninger (se pkt. 4.8). Akut medicinsk behandling, herunder støttende behandling med antiemetika, midler mod diarré eller antacida, bør indledes for at forhindre dehydrering, elektrolytubalancer og vægttab. 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 hæmorrhagiske 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 trombocytæmmende midler. Forsøgspersoner med ubehandlet eller ufuldstændig behandling, varicer med blødning eller høj risiko for blødning, blev også ekskluderet fra dette studie.

Trombocytopeni

I HCC-studiet (CELESTIAL) 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. 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 med cabozantinib. Blodtrykket skal være velkontrolleret før påbegyndelse af cabozantinib. Alle patienter bør monitoreres for hypertension under behandling med cabozantinib og om nødvendigt have standard antihypertensiv behandling. I tilfælde af vedvarende hypertension på trods af behandling med antihypertensiva skal cabozantinibdosis reduceres. Cabozantinib skal seponeres ved vedvarende svær hypertension på trods af antihypertensiv behandling og reduktion af cabozantinibdosis. Cabozantinib skal seponeres i tilfælde af hypertensiv krise.

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.

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom

Der er blevet observeret reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS), også kendt som posterior 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 RPLS.

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.

Afvielser i biokemiske laboratorieværdier

Cabozantinib har været associeret med en øget forekomst af unormale elektrolytniveauer (inkl. hypo- og hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi, hypocalcæmi, hyponatriæmi). 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 afvielser (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).

Advarsler relateret til hjælpestof

Cabometyx indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

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 plasmaeksponering (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 plasmaeksponering (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 plasmaeksponering (AUC). Dosisjustering er ikke nødvendig, når lægemidler til modificering af gastrisk pH (dvs. PPI'er, H₂-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 colesevelam 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 kontraktiv virkning ikke kan garanteres, anbefales en yderligere antikonceptionsmetode, fx en barrieremetode.

På grund af høje plasmaproteinbindingsniveauer af cabozantinib (pkt. 5.2), kan plasmaprotein fortrænges, som en mulig interaktion med warfarin. INR-værdier skal monitoreres i tilfælde af en sådan kombination.

P-glykoprotein-substrater

Cabozantinib var en hæmmer (IC₅₀ = 7,0 µM) 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 kontrazeptionsmetoder under behandlingen og i mindst 4 måneder efter afsluttet behandling. Da orale kontrazeptiva muligvis ikke kan betragtes som ”effektive kontrazeptionsmetoder”, 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

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige alvorlige bivirkninger i RCC-populationen (≥ 1 % incidens) er diarré, hypertension, dehydrering, hyponatriæmi, kvalme, nedsat appetit, emboli, træthed, hypomagnesiæmi, palmoplantar erythrodysestesisyndrom (PPES).

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

De mest almindelige alvorlige bivirkninger i HCC-populationen (≥ 1 % incidens) er hepatisk encefalopati, palmoplantar erythrodysestesisyndrom, asteni og diarré.

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

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet i Tabel 2 i henhold til 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 forsøg hos patienter i behandling med cabozantinib

| MedDRA systemorganklasser | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Infektioner og parasitære sygdomme | | Absces | | |
| Blod og lymfesystem | Anæmi | Trombocytopeni, neutropeni | Lymfopeni | |
| Det endokrine system | Hypothyroidisme | | | |
| Metabolisme og ernæring | Appetitløshed, hypomagnesiæmi, hypokaliæmi | Dehydrering, hypoalbuminæmi, hypofosfatæmi, hyponatriæmi, hypocalcæmi, hyperkaliæmi, hyperbilirubinæmi, hyperglykæmi, hypoglykæmi | | |
| Nervesystemet | Dysgeusi, hovedpine, svimmelhed | Perifer sensorisk neuropati | Kramper | Cerebrovaskulær hændelse |
| Øre og labyrint | | Tinnitus | | |
| Hjerte | | | | myokardieinfarkt |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension, blødning | Venetrombose, arteriel trombose | | |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dysfoni, dyspnø, hoste | Lungeemboli | | |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré, kvalme, opkastninger, stomatitis, obstipation, abdominalsmerter, dyspepsi, øvre abdominalsmerter | Gastrointestinal perforation, fistler, gastroøsofageal reflukssygdom, hæmorider, smerter i mundhulen, mundtørhed | Pankreatitis, glossodyn | |
| Lever og galdeveje | | Hepatisk encefalopati | Kolestatisk hepatitis | |
| Hud og subkutane væv | Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom, udslæt | Pruritus, alopecia, tør hud, acneiform dermatitis, ændret hårfarve | | |

| MedDRA systemorganklasser | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ekstremitetssmerter | Muskelspasmer, artralgi | Osteonekrose i kæben | |
| Nyrer og urinveje | | Proteinuri | | |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed, slimhindeinflammation, asteni, perifert ødem | | | |
| Undersøgelser | Vægttab, forhøjet serum-ALAT, forhøjet serum-ASAT | Forhøjet alkalisk fosfatase (ALP), forhøjet GGT, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet amylase, forhøjet lipase, forhøjet niveau af kolesterol i blodet, fald i antal hvide blodlegemer | Forhøjede blodtriglycerider | |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | | | Sårkomplikation | |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Data for nedenstående bivirkninger er baseret på patienter, der fik Cabometyx 60 mg oralt dagligt i de pivotale studier i RCC efter tidligere VEGF-målrrettet behandling og i behandlingsnaivt RCC og i HCC efter forudgående systemisk behandling (pkt. 5.1).

Gastrointestinal (GI) perforation

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-perforeringer 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.

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

Hepatisk encefalopati

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 og CABOSUN).

Diarré

I studiet af RCC efter forudgående VEGF-måltret 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 forsøgspersonerne.

Fistler

I studiet af RCC efter tidligere VEGF-måltret 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.

Letale fistler er forekommet i det kliniske program med cabozantinib.

Hæmoragi

I studiet af RCC efter tidligere VEGF-måltret behandling (METEOR) var forekomsten af alvorlige blødningshændelser (grad ≥ 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 ≥ 3) 5,1 % (4/78) hos cabozantinib-behandlede RCC patienter.

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

Der var dødelige tilfælde i det kliniske cabozantinib-program.

Reversibelt posteriort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS)

Der blev ikke rapporteret tilfælde af RPLS i METEOR-, CABOSUN- eller CELESTIAL-studierne, men RPLS er i sjældne tilfælde blevet rapporteret i andre kliniske studier (hos 2/4872 forsøgspersoner; 0,04 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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: L01XE26.

Virkningsmekanisme

Cabozantinib er et lille molekyle, der hæmmer multiple receptor-tyrosinkinaser (RTK'er) impliceret i tumorvækst 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 tumorvækst 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 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

Kliniske data ved nyrecellekarcinom efter tidligere vaskulær endothelvækstfaktor (VEGF) målrettet behandling:

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 CABOMETYX (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.

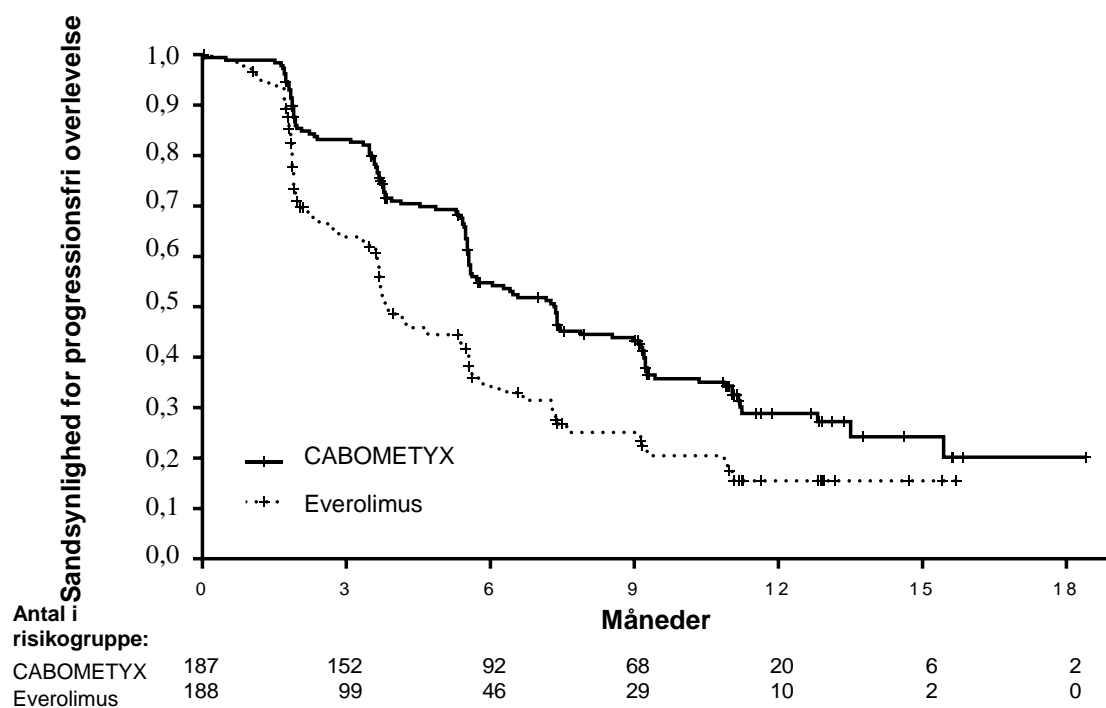
De demografiske data ved *baseline* og sygdoms karakteristika var sammenlignelige mellem CABOMETYX- og everolimus-gruppen. Størstedelen af patienterne var mænd (75 %) med en medianalder på 62 år. 71 % havde fået kun én tidligere VEGFR TKI; 41 % af patienterne havde fået sunitinib som deres eneste tidligere 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 CABOMETYX, og 4,4 måneder (0,21-18,9) for patienter, der fik everolimus.

Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring i PFS for CABOMETYX sammenlignet med everolimus (Figur 1 og Tabel 3). 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 CABOMETYX, 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 CABOMETYX 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 4.

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)

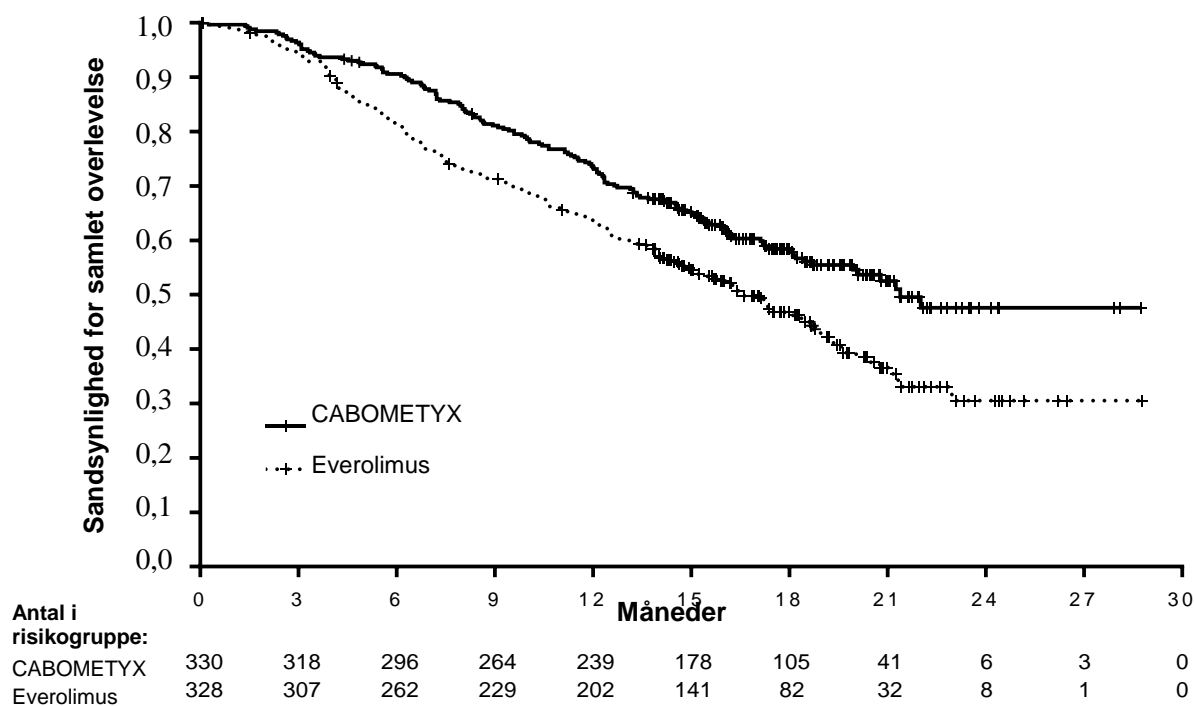


Tabel 3: Oversigt over PFS, bedømt radiologisk af en uafhængig komité hos RCC patienter efter tidligere vaskulær endothelvækstfaktor (VEGF) målrettet behandling (METEOR)

| 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 ¹ | 0,58 (0,45-0,74), p<0,0001 | | 0,51 (0,41-0,62), p<0,0001 | |

¹ stratificeret log-ranktest

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



Tabel 4: 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 ¹ | 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 % |

¹ chi i anden-test

Kliniske data ved behandlingsnaivt nyrecellekarcinom

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 CABOMETYX (N=79) eller sunitinib (N=78). Patienterne skulle have middel eller høj sygdomsrisiko som defineret af International Metastatic RCC Database Consortium's (IMDC) risikogruppekategorier. 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 CABOMETYX 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 (≥ 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.

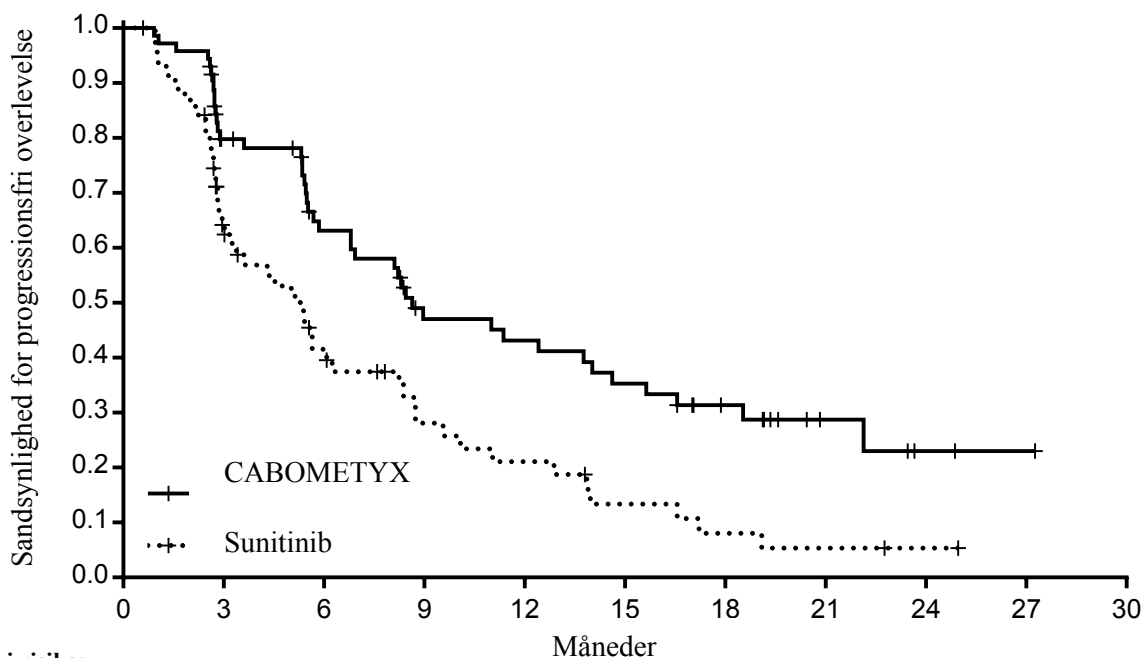
En statistisk signifikant forbedring i PFS, som efterfølgende blev vurderet af en blindet, uafhængig radiologisk komité (IRC), blev påvist for CABOMETYX sammenlignet med sunitinib (figur 3 og tabel 5). Resultaterne af de analyser af PFS, som investigatorenne fastlagde og de analyser, der blev fastlagt af IRC, var konsistente.

Både patienter med positiv og negativ MET-status opnåede en gunstig effekt af CABOMETYX 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)).

CABOMETYX-behandling var forbundet med en tendens til længere overlevelse sammenlignet med sunitinib (tabel 5). Undersøgelsen var ikke designet med henblik på OS-analyse og data er ikke fuldt udviklet.

Objektive responsrate-værdier (ORR) er opsummeret i tabel 5.

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 5: Resultat af effekt på behandlingsnaive RCC-patienter (ITT-population, CABOSUN)

| | CABOMETYX (N=79) | Sunitinib (N=78) |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Progressionsfri overlevelse (PFS) pr. IRC^a | | |
| Median PFS i måneder (95% CI) | 8,6 (6,2; 14,0) | 5,3 (3,0; 8,2) |
| HR (95% CI); stratificeret ^{b,c} | 0,48 (0,32; 0,73) | |
| Tosidet stratificeret log-rank p-værdi ^b | p=0,0005 | |
| Progressionsfri overlevelse (PFS) pr. Investigator | | |
| Median PFS i måneder (95% CI) | 8,3 (6,5; 12,4) | 5,4 (3,4; 8,2) |
| HR (95% CI); stratificeret ^{b,c} | 0,56 (0,37; 0,83) | |
| Tosidet stratificeret log-rank p-værdi ^b | p=0,0042 | |
| Samlet overlevelse | | |
| Median OS i måneder (95% CI) | 30,3 (14,6; NE) | 21,0 (16,3; 27,0) |
| HR (95% CI); stratificeret ^{b,c} | 0,74 (0,47; 1,14) | |
| Objektiv responsrate n (%) per IRC | | |
| 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) |
| Objektiv responsrate n (%) pr. Investigator | | |
| 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) |

^a i overensstemmelse med EU-censurering

^b Stratificeringsfaktorer pr. IxRS omfatter IMDC-risikokategorier (middel risiko, høj risiko og knoglemetastaser (ja,nej)

^c Estimeret ved hjælp af Cox proportional risikomodel justeret for stratificeringsfaktorer pr. IxRS. Hazard Ratio <1 indikerer progressionsfri overlevelse til fordel for cabozantinib.

Kliniske data ved hepatocellulært karcinom

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 CABOMETYX (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. Forsøgspersonerne 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 blindede behandlingsfase.

Demografiske og sygdoms karakteristika ved baseline var ens for CABOMETYX- og placebo-armene og er vist nedenfor for alle 707 randomiserede patienter:

Mænd: 82 %

Medianalder: 64 år

Kaukasisk: 56 %, asiatisk: 34 %

ECOG performance status (PS) 0: 53 % eller ECOG PS 1: 47 %

Child Pugh A: 99 %, Child Pugh B: 1 %

Ætiologi for HCC omfattede 38 % hepatitis B-virus (HBV), 21 % hepatitis C-virus (HCV), 40 % andet (hverken HBV eller HCV).

Tilstedeværelse af makroskopisk vaskulær invasion og/eller ekstrahepatisk tumorspredning: 78 %, alfa-fetoprotein (AFP)-niveauer $\geq 400 \mu\text{g/l}$: 41 %.

Lokalregionale transarterielle emboliseringsprocedurer eller infusion af kemoterapi: 44 %

Strålebehandling før cabozantinib-behandling: 37 %

Median varighed af sorafenib-behandling: 5,32 måneder

72 % af patienterne havde tidligere modtaget én og 28 % havde tidligere modtaget to systemiske behandlingsregimer for fremskreden sygdom.

En statistisk signifikant forbedring i OS blev påvist for CABOMETYX sammenlignet med placebo (tabel 6 og figur 4).

PFS og ORR-fund er opsummeret i tabel 6.

Tabel 6: Effektræsultater ved HCC (ITT population, CELESTIAL)

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

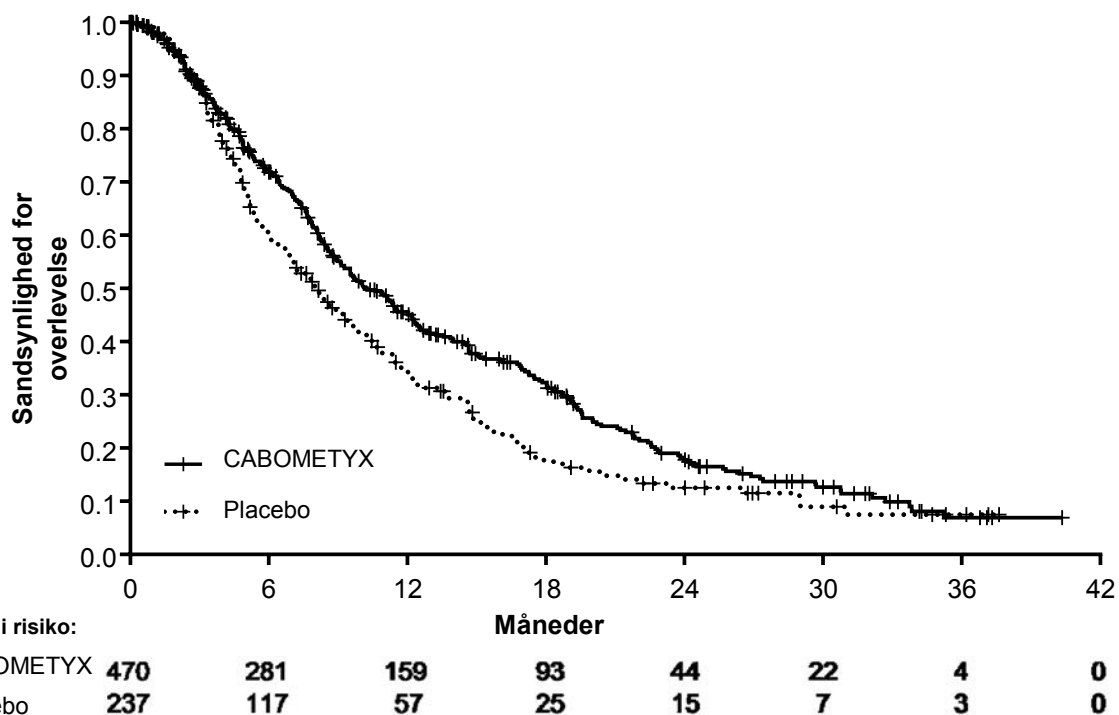
¹ 2-sidet stratificeret log-rank test med sygdommens ætiologi (HBV [med eller uden HCV], HCV [uden HBV] eller andet), geografisk region (Asien, andre regioner) og tilstedeværelse af ekstrahepatisk spredning af sygdom og/eller makrovaskulær invasion (Ja/Nej) som stratifikationsfaktorer (pr. IVRS-data)

² estimeret ved hjælp af Cox proportional-hazard-modellen

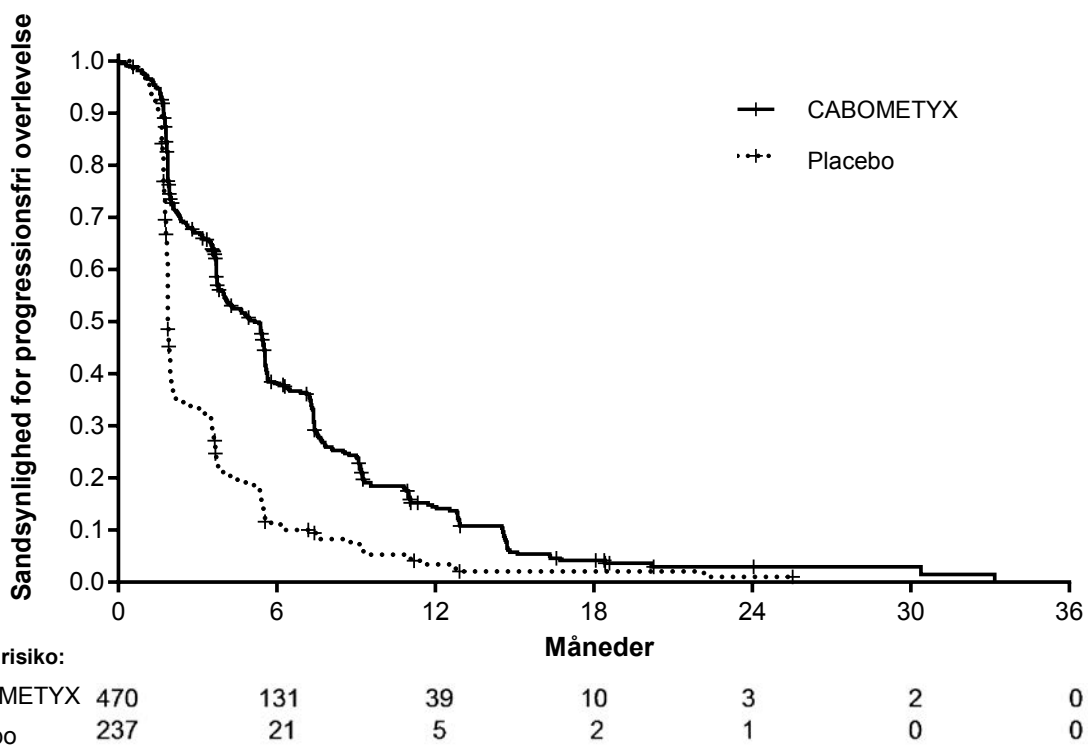
³ som vurderet af investigator ifølge RECIST 1.1

⁴ stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse (CELESTIAL)



Figur 5: Kaplan Meier-kurve for progressionsfri overlevelse (CELESTIAL)



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 forsøgspersoner, 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-estimerterne 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 Cabometyx i forhold til placebo på EQ-5D-brugsindeksresultatet i løbet af de første ugers behandling. Kun begrænsede QoL-data var tilgængelige efter denne periode.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med CABOMETYX i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af hepatocellulært karcinom og nyre- og nyrebækkenkarcinom (undtagen nefroblastom, nefroblastomatose, clearcelle-sarkom, mesoblastisk nefrom, medullært karcinom i nyrene og rabdoid tumor i nyrene) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

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_{max} 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 cabozantinibkapslen og tabletformuleringerne efter en enkelt dosis på 140 mg hos raske frivillige. Der blev observeret en 19 % stigning i C_{max} i tabletformuleringen (CABOMETYX) sammenlignet med kapselformuleringen (COMETRIQ). Der blev observeret en mindre end 10 % forskel i AUC mellem cabozantinibtablet- (CABOMETYX) og kapsel- (COMETRIQ) formuleringerne.

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_c/F) estimeret til at være 212 l. Proteinbindingen var ikke ændret hos forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion.

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 spaltningssubprodukt, XL184-monohydroxysulfat og XL184-6-desmethylamid spaltningssubprodukt sulfat. To ikke-konjugerede metabolitter (XL184-N-oxid og XL184-amid spaltningssubprodukt), der har <1 % af cabozantinibs on-target kinasehæmningspotentiale, repræsenterer hver især <10 % af de samlede lægemiddelrelaterede plasmæksponeringer.

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 ¹⁴C-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 plasma-cabozantinib, C_{max} og AUC_{0-inf} var 19 % og 30 % højere hos forsøgspersoner 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 forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Der er ikke udført studier med forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Baseret på en integreret populationsfarmakokinetisk analyse af cabozantinib hos raske forsøgspersoner og cancerpatienter (herunder HCC), blev der ikke observeret nogen klinisk signifikant forskel i den gennemsnitlige cabozantinib-plasmaeksposering blandt forsøgspersoner 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.

5.3 Prækliniske 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. Niveaueet 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-føtal 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 bløddede (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, men 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 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE-blister med aluminiumsfoliebagside indeholdende 7 filmovertrukne tabletter. Hver æske indeholder 4 blistere med 28 filmovertrukne tabletter.

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

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

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

CABOMETYX 40 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09 september 2016

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. FREMSTILLER ANSVARLIG 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. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANKRIG

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

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

CABOMETRYX 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.
28 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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal 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/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION 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:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CABOMETRYX 20 mg filmovertrukne tabletter
cabozantinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

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.
28 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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal 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/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION 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:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 40 mg filmovertrukne tabletter
cabozantinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

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.
28 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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal 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/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION 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:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 60 mg filmovertrukne tabletter
cabozantinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CABOMETRYX 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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

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)

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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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 sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

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 lægemiddelmod kræft, der indeholder det aktive stof cabozantinib.

Det anvendes til behandling af:

- fremskredne stadier af en type nyrekræft kaldet nyrecellekarcinom
- leverkræft hos voksne, der tidligere har været behandlet med en specifik kræftmedicin (sorafenib).

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 CABOMETRYX 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 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
- 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”.

Børn og unge

CABOMETRYX anbefales ikke til børn og unge. Virkningen af CABOMETRYX 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 eller har gjort det for nylig. 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 og 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.
- Lægemidler til behandling af for højt blodtryk eller andre hjertetilstande, såsom aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, 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.

Svangerskabsforbyggende piller

Hvis du tager CABOMETRYX 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 CABOMETRYX og i mindst 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet.

Brug af CABOMETRYX sammen med mad

Du må ikke tage CABOMETRYX sammen med mad. Du må ikke spise noget mindst 2 timer, før du tager CABOMETRYX, og 1 time efter, du har taget medicinen. Du skal undgå at indtage produkter, der indeholder

grapefrugt, i den periode, hvor du tager dette lægemiddel, da grapefrugt kan øge mængden af CABOMETYX i dit blod.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Undgå at blive gravid under behandlingen med CABOMETYX. 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 CABOMETYX (se også under ”Brug af anden medicin sammen med CABOMETYX” ovenfor).

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

Tal med din læge, INDEN du tager CABOMETYX, 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 CABOMETYX.

Kvinder, der tager CABOMETYX, 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.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

CABOMETYX indeholder lactose

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

3. Sådan skal du tage CABOMETYX

Tag altid dette lægemiddel 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 oprindeligt planlagt. Din læge vil fortælle dig, om du har behov for at få din dosis ændret.

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

CABOMETYX må **ikke** tages sammen med mad. Du må ikke spise noget mindst 2 timer, før du tager CABOMETYX, 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 mange CABOMETYX

Hvis du har taget flere CABOMETYX, 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 at tage den dosis, som du har glemt. Tag din næste dosis på det normale tidspunkt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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.
- Alvorlig eller ukontrollerbar blødning med symptomer såsom opkastning af blod, sort afføring, blod i urinen, hovedpine, ophostning af blod.
- Hævelse, smerter i dine hænder og fødder eller kortåndethed.
- Et sår, der ikke heler.
- Kramper, hovedpine, forvirring eller problemer med at koncentrere sig. Disse kan være tegn på en tilstand, der kaldes reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS). RPLS er en sjælden bivirkning (påvirker færre end 1 ud af 1000 mennesker)
- Følelse af døsighed, forvirring eller tab af bevidsthed. Dette kan skyldes leverproblemer.

Andre bivirkninger omfatter:

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

- Gener fra maven, herunder diarré, kvalme, opkastning, forstoppelse, fordøjelsesbesvær og mavesmerter
- Vabler, smerter i hænder eller fodsåler, udslæt på huden eller hudrødme
- Appetitløshed, vægttab, ændret smagssans
- Træthed, svaghed, hovedpine, svimmelhed
- Hypertension (forhøjet blodtryk)
- Anæmi (blodmangel)
- Rødme, hævelse eller smerter i munden eller svælget, taleproblemer, hæshed, hoste
- Ændringer i blodprøver, der bruges til at overvåge din almene helbredstilstand og funktionen af dine organer (herunder lever og nyrer), lave niveauer af elektrolytter (som magnesium eller kalium)
- Kortåndethed
- Nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen; symptomerne kan omfatte: træthed, vægtstigning, forstoppelse, kuldefølelse og tør hud
- Hævelse i dine ben og arme

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

- Byld (ophobning af pus med hævelse og betændelse)
- Dehydrering
- Ringen for ørerne
- Blodpropper i blodårerne (vener og arterier) og i lungerne
- Lavt antal blodplader og hvide blodlegemer
- Lavt indhold af albumin i blodet
- Forhøjet eller nedsat blodsukkerniveau
- Nedsat mængde af calcium, natrium og fosfat i blodet
- Stigning af kaliumindholdet i blodet
- Stigning af mængden af bilirubin i blodet (som kan medføre gulsot/gul hud eller gule øjne)
- Stigning af mængden af amylase i blodet
- Stigning af mængden af lipase i blodet
- Stigning af mængden af kolesterol i blodet
- Følelsesløshed, prikkende, brændende fornemmelse eller smerter i lemmerne

- En smertefuld rift eller unormal forbindelse mellem væv i kroppen
- Gastro-øsofageal reflux (tilbageløb af mavesyre fra mavesækken til spiserøret)
- Hæmorider
- Mundtørhed og smerter i munden
- Følelse af dødsghed, forvirring eller tab af bevidsthed på grund af leverproblemer
- Tør hud, kraftig kløe i huden, akne
- Hårtab og udtynding af håret (alopeci), ændret hårfarve
- Smerter i arme, ben og led, muskelkramper
- Protein i urinen (set i undersøgelser).

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

- Kramper
- Lavt niveau af en type hvide blodlegemer (lymfocytter)
- En brændende eller stikkende følelse i tungen
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Nedsat mængde galde, der udtømmes fra leveren
- Beskadigelse af knoglen (osteonekrose) i kæben
- Stigning af triglyceridniveauet i blodet
- Sårkomplikationer.

Ikke kendt (andelen af påvirkede mennesker er ikke kendt)

- Slagtilfælde
- Hjerteanfald

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. 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 blister, tabletbeholderens etiket og pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CABOMETYX 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 tabletter fås i pakninger med 4 blisterkort med 7 tabletter pr. stk. (28 tabletter i alt) eller en plastiktabletteholder med 30 tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

Fremstiller

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Frankrig

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 Guldensporenpark 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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5
Riga

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 Realía, 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
Frankrig
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,
Hrvatska

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

Slovenská republika

Liek s.r.o.
Hviezdoslavova 19
SK-90301 Senec

Tel: +385 1 6311 833
Fax: +385 1 6311 844

Ireland

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

Slovenská republika
Tel: + 421 253 412 018

United Kingdom

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

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>.