

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 20 mg filmomhulde tabletten
CABOMETYX 40 mg filmomhulde tabletten
CABOMETYX 60 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

CABOMETYX 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat cabozantinib (S)-malaat, equivalent aan 20 mg cabozantinib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 15,54 mg lactose.

CABOMETYX 40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat cabozantinib (S)-malaat, equivalent aan 40 mg cabozantinib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 31,07 mg lactose.

CABOMETYX 60 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat cabozantinib (S)-malaat, equivalent aan 60 mg cabozantinib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 46,61 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

CABOMETYX 20 mg filmomhulde tabletten

De tabletten zijn geel en rond zonder breukstreep, en hebben aan de ene zijde “XL” gegraveerd en aan de andere zijde van de tablet “20”.

CABOMETYX 40 mg filmomhulde tabletten

De tabletten zijn geel en driehoekig van vorm zonder breukstreep, en hebben aan de ene zijde “XL” gegraveerd en aan de andere zijde van de tablet “40”.

CABOMETYX 60 mg filmomhulde tabletten

De tabletten zijn geel en ovaal van vorm zonder breukstreep, en hebben aan de ene zijde “XL” gegraveerd en aan de andere zijde van de tablet “60”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niercelcarcinoom (RCC)

CABOMETRYX is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, *renal cell carcinoma*):

- bij therapie-naïeve volwassenen met intermediate of poor risk (zie rubriek 5.1)
- bij volwassenen volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF, vascular endothelial growth factor) gerichte therapie.

Hepatocellulair carcinoom (HCC)

CABOMETRYX is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom (HCC) bij volwassenen die voordien behandeld werden met sorafenib.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met CABOMETRYX dient te worden gestart door een arts die ervaren is in de toediening van antikankergeneesmiddelen.

Dosering

CABOMETRYX (cabozantinib) tabletten en COMETRIQ (cabozantinib) capsules zijn niet bio-equivalent en mogen niet onderling worden verwisseld (zie rubriek 5.2). Indien een patiënt moet overschakelen van cabozantinib capsules naar cabozantinib tabletten, moet de patiënt doorgaan met een CABOMETRYX dosis niet hoger dan 60 mg of met de actuele COMETRIQ dosis (de laagste van de twee).

De aanbevolen dosis voor RCC en HCC van CABOMETRYX is 60 mg eenmaal daags. De behandeling dient voortgezet te worden tot de patiënt geen klinisch voordeel meer heeft van de behandeling of tot onacceptabele toxiciteit optreedt.

Voor behandeling van vermoedelijke bijwerkingen van het geneesmiddel kan mogelijk tijdelijke behandeling onderbreking en/of dosisverlaging van de behandeling met CABOMETRYX nodig zijn (zie Tabel 1). Wanneer dosisverlaging nodig is, is het raadzaam te verlagen tot dagelijks 40 mg en daarna tot dagelijks 20 mg. Dosisonderbrekingen worden aanbevolen in geval van CTCAE graad 3 of hogere toxiciteit of ondraaglijke graad 2 toxiciteit. Dosisverlagingen worden aanbevolen voor gevallen die, indien persistent, ernstig of ondraaglijk zouden kunnen worden.

Wanneer een patiënt een dosis mist, dient de gemiste dosis niet te worden ingenomen wanneer het minder dan 12 uur vóór de volgende dosis is.

Tabel 1: Aanbevolen aanpassingen van CABOMETYX dosis in geval van bijwerkingen

Bijwerking en ernst	Aanpassing van behandeling
Graad 1 en graad 2 bijwerkingen die draaglijk en gemakkelijk te behandelen zijn	Gewoonlijk is een dosisaanpassing niet nodig. Verleen ondersteunende zorg, zoals aangewezen is.
Graad 2 bijwerkingen die ondraaglijk zijn en niet kunnen worden behandeld met een dosisverlaging of ondersteunende zorg	Onderbreek de behandeling tot de bijwerking is verminderd tot \leq graad 1. Verleen ondersteunende zorg, zoals aangewezen is. Neem in overweging om behandeling te hervatten bij een verlaagde dosis.
Graad 3 bijwerkingen (met uitzondering van klinisch niet-relevante afwijkingen in laboratoriumwaarden)	Onderbreek de behandeling tot de bijwerking is verminderd tot \leq graad 1. Verleen ondersteunende zorg, zoals aangewezen is. Hervat de behandeling bij een verlaagde dosis.
Graad 4 bijwerkingen (met uitzondering van klinisch niet-relevante afwijkingen in laboratoriumwaarden)	Onderbreek de behandeling. Stel de aangewezen medische zorg in. Indien de bijwerking vermindert tot \leq graad 1, hervat dan de behandeling bij een verlaagde dosis. Indien de bijwerking niet vermindert, zet dan CABOMETYX definitief stop.

Opmerking: Graad van toxiciteit in overeenstemming met National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Gelijktijdige geneesmiddelen

Men dient voorzichtig te zijn met het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die sterke remmers van CYP3A4 zijn en gelijktijdig chronisch gebruik van geneesmiddelen die sterke inductoren van CYP3A4 zijn, dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van een alternatief geneesmiddel zonder of met minimaal potentieel voor het induceren of remmen van CYP3A4 dient te worden overwogen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er wordt geen specifieke dosisaanpassing voor het gebruik van cabozantinib bij oudere personen (\geq 65 jaar) aanbevolen.

Ras

Er is geen dosisaanpassing vereist op basis van etniciteit (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib.

Cabozantinib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze populatie.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis is er geen dosisaanpassing vereist. Aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis

(Child-Pugh B), kan er geen doseringsadvies worden gegeven. Strikte monitoring van de algehele veiligheid wordt aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C), zodat cabozantinib niet aanbevolen wordt voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een hartaandoening

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een hartaandoening. Er kunnen geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cabozantinib bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

CABOMETYX is voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en mogen niet worden geplet. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende ten minste 2 uur vóór, tot 1 uur na, het innemen van CABOMETYX niets te eten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien de meeste effecten in het begin van de behandeling optreden, dient de arts de patiënt nauwlettend te volgen tijdens de eerste acht weken van de behandeling om te bepalen of dosisaanpassingen nodig zijn. Ongewenste effecten die zich gewoonlijk in het begin voordoen, omvatten hypocalciëmie, hypokaliëmie, trombocytopenie, hypertensie, palmoplantair erythrocytose syndroom (PPES), proteïnurie en gastro-intestinale (GI) effecten (buikpijn, slijmvliesontsteking, constipatie, diarree, braken).

Bij niercelcarcinoom volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie, kwamen dosisverminderingen en dosisonderbrekingen te wijten aan een vermoedelijke bijwerking voor in respectievelijk 59,8% en 70% van de patiënten onder behandeling van cabozantinib in de pivotale klinische studie (METEOR). Twee dosisverminderingen waren nodig in 19,3% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste dosisvermindering was 55 dagen en tot de eerste dosisonderbreking 38 dagen.

Bij therapie-naïef niercelcarcinoom kwamen dosisverminderingen en dosisonderbrekingen voor bij respectievelijk 46% en 73% van de patiënten behandeld met cabozantinib in de klinische studie (CABOSUN).

Bij hepatocellulair carcinoom volgend op voorgaande systemische behandeling, kwamen dosisverlagingen en dosisonderbrekingen voor in respectievelijk 62% en 84% van de patiënten behandeld met cabozantinib in de klinische studie (CELESTIAL). Twee dosisverlagingen waren nodig in 33% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste dosisverlaging was 38 dagen en tot de eerste dosisonderbreking 28 dagen. Striktere monitoring wordt aanbevolen bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis.

Hepatische effecten

Afwijkingen in de leverfunctietesten (verhogingen van alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT] en bilirubine) werden vaak waargenomen bij patiënten die met cabozantinib werden behandeld. Het wordt aanbevolen om leverfunctietesten (ALAT, ASAT en bilirubine) uit te voeren voor de start van de behandeling met cabozantinib en om nauwgezet te monitoren tijdens de behandeling. Bij patiënten met verslechterende leverfunctietesten waarbij wordt aangenomen dat dit gerelateerd is aan de behandeling met cabozantinib (d.w.z. waarbij geen andere

oorzaak evident is), moeten de aanbevelingen voor dosisaanpassing in Tabel 1 worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Cabozantinib wordt voornamelijk geëlimineerd via de lever. Striktere monitoring van de algehele veiligheid wordt aanbevolen bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.2 en 5.2). Een hoger relatief aantal patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) ontwikkelde hepatische encefalopathie bij behandeling met cabozantinib. Cabometyx wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C), omdat cabozantinib niet werd onderzocht in deze populatie en de blootstelling verhoogd kan zijn bij deze patiënten.

Hepatische encefalopathie

In de HCC-studie (CELESTIAL) werd hepatische encefalopathie vaker gemeld in de cabozantinib-arm dan in de placebo-arm. Cabozantinib werd in verband gebracht met diarree, braken, verminderde eetlust en elektrolytenstoornissen. Bij HCC-patiënten met een aangetaste lever kunnen deze niet-hepatische effecten precipiterende factoren zijn voor het ontwikkelen van hepatische encefalopathie. Patiënten moeten gemonitord worden op aanwijzingen en symptomen van hepatische encefalopathie.

Perforaties en fistels

Bij cabozantinib zijn ernstige gastro-intestinale (GI) perforaties en fistels, soms fataal, waargenomen. Patiënten die inflammatoire darmziekte (bijv. de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis of appendicitis) hebben, tumorinfiltratie in het maagdarmkanaal hebben, of complicaties van eerdere GI-chirurgie hebben (in het bijzonder in geval van vertraagde of onvolledige genezing), dienen zorgvuldig te worden geëvalueerd alvorens aan te vangen met de behandeling met cabozantinib en vervolgens dienen zij nauwlettend gemonitord te worden op symptomen van perforaties en fistels, met inbegrip van abscessen en sepsis. Persisterende of recidiverende diarree tijdens de behandeling kan een risicofactor zijn voor de ontwikkeling van anale fistels. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een GI-perforatie of een fistel ondervinden die niet toereikend kan worden behandeld.

Gastro-intestinale (GI) stoornissen

Diarree, misselijkheid/braken, verminderde eetlust, en stomatitis/mondpijn waren enkele van de vaakst gemelde GI-bijwerkingen (zie rubriek 4.8). Direct medisch ingrijpen, met inbegrip van ondersteunende zorg met anti-emetica, anti-diarreemiddelen of antacida, moet ingesteld worden om dehydratie, elektrolytenverstoring en gewichtsverlies te voorkomen. Dosisonderbreking of dosisverlaging of permanente stopzetting van cabozantinib moeten worden overwogen in geval van persisterende of recidiverende significante GI-bijwerkingen (zie Tabel 1).

Trombo-embolische incidenten

Bij cabozantinib zijn gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder longembolie, en arteriële trombo-embolie, soms fataal, waargenomen. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib bij patiënten die risico lopen op, of die een voorgeschiedenis hebben van, deze voorvallen. In de HCC-studie (CELESTIAL) werd venaportatrombose waargenomen met cabozantinib, waaronder één fataal voorval. Patiënten met een voorgeschiedenis van invasie van de vena porta bleken een hoger risico te hebben op de ontwikkeling van venaportatrombose. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een acuut myocardinfarct of enige andere klinisch relevante trombo-embolische complicatie ontwikkelen.

Hemorragie

Ernstige hemorragie, soms fataal, is waargenomen bij cabozantinib. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige bloeding voordat met behandeling wordt gestart, moeten zorgvuldig worden geëvalueerd voordat behandeling met cabozantinib wordt gestart. Cabozantinib dient niet te worden toegediend aan patiënten die een ernstige hemorragie hebben of risico lopen daarop. In de HCC-studie (CELESTIAL) werden fatale hemorragische voorvallen met een hogere incidentie gemeld met cabozantinib dan met placebo. Predisponerende risicofactoren voor ernstige hemorragie in de gevorderde HCC-populatie kunnen omvatten: tumorinvasie van grote bloedvaten en de aanwezigheid van onderliggende levercirrose, resulterend in slokdarmvarices, portale hypertensie en trombocytopenie. De CELESTIAL-studie sloot patiënten uit die gelijktijdig behandeld werden met

anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers. Proefpersonen met onbehandelde, of onvolledig behandelde, varices met bloeding of hoog risico op bloeding werden ook uitgesloten uit deze studie.

Trombocytopenie

In de HCC-studie (CELESTIAL) werden trombocytopenie en een gedaald aantal bloedplaatjes gemeld. Het aantal bloedplaatjes moet gemonitord worden tijdens behandeling met cabozantinib en de dosis moet aangepast worden naargelang de ernst van de trombocytopenie (zie Tabel 1).

Wondcomplicaties

Bij cabozantinib zijn wondcomplicaties waargenomen. Indien mogelijk, dient behandeling met cabozantinib ten minste 28 dagen vóór een geplande chirurgische ingreep, inclusief tandheelkundige chirurgische ingreep, te worden gestopt. De beslissing de behandeling met cabozantinib te hervatten na een chirurgische ingreep dient te zijn gebaseerd op klinisch oordeel van adequate wondgenezing. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten met wondgenezingscomplicaties waarvoor medische interventie nodig is.

Hypertensie

Hypertensie is waargenomen bij cabozantinib. De bloeddruk moet goed onder controle zijn voordat cabozantinib wordt ingesteld. Tijdens behandeling met cabozantinib dienen alle patiënten te worden gemonitord op hypertensie en indien nodig te worden behandeld met standaard antihypertensieve therapie. In het geval van aanhoudende hypertensie ondanks gebruik van antihypertensiva, dient de cabozantinib-dosis te worden verlaagd. Cabozantinib dient te worden gestopt wanneer hypertensie ernstig en hardnekkig is ondanks antihypertensieve therapie en dosisverlaging van cabozantinib. In geval van hypertensieve crisis, dient gestopt te worden met cabozantinib.

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES) is waargenomen bij cabozantinib. Bij ernstige PPES dient onderbreking van behandeling met cabozantinib te worden overwogen. Nadat PPES is verminderd tot graad 1, dient cabozantinib opnieuw te worden gestart met een lagere dosis.

Proteïnurie

Proteïnurie is waargenomen bij cabozantinib. Urineproteïne dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met cabozantinib. Cabozantinib dient gestopt te worden bij patiënten die nefrotisch syndroom ontwikkelen.

Reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom

Reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS), ook bekend als posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES), is waargenomen bij cabozantinib. Met dit syndroom moet rekening worden gehouden bij elke patiënt die meerdere symptomen vertoont, waaronder convulsies, hoofdpijn, visuele stoornissen, verwardheid of veranderde geestesgesteldheid. Behandeling met cabozantinib dient gestopt te worden bij patiënten met RPLS.

Verlenging van het QT-interval

Cabozantinib dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, bij patiënten die anti-aritmica nemen of bij patiënten met relevante bekende hartziekte, bradycardie of elektrolytenstoornissen. Wanneer cabozantinib gebruikt wordt, dient periodieke monitoring overwogen te worden door middel van ECG's en elektrolytenbepaling (serum calcium, kalium en magnesium) tijdens de behandeling.

Afwijkingen van biochemische laboratoriumtesten

Cabozantinib werd in verband gebracht met een verhoogde incidentie van elektrolytenstoornissen (waaronder hypo- en hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hyponatriëmie). Het wordt aanbevolen om de biochemische parameters te monitoren tijdens behandeling met cabozantinib en om, indien nodig, aangepaste substitutietherapie in te stellen conform de standaard klinische praktijk. Gevallen van hepatische encefalopathie bij HCC-patiënten kunnen toegeschreven worden aan de ontwikkeling van elektrolytenstoornissen. Dosisonderbreking of dosisverlaging, of permanente

stopzetting van cabozantinib moeten worden overwogen in geval van persisterende of recidiverende significante afwijkingen (zie Tabel 1).

CYP3A4-inductoren en -remmers

Cabozantinib is een CYP3A4-substraat. Gelijktijdige toediening van cabozantinib met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol resulteerde in een verhoging van cabozantinib plasmablootstelling. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van cabozantinib met middelen die sterke CYP3A4-remmers zijn. Gelijktijdige toediening van cabozantinib met de sterke CYP3A4-inductor rifampicine resulteerde in een verlaging van cabozantinib plasmablootstelling. Daarom dient chronische toediening van middelen die sterke CYP3A4-inductoren zijn met cabozantinib te worden vermeden (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

P-glycoproteïnesubstraten

Cabozantinib was een remmer ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) maar geen substraat van P-glycoproteïne (P-gp) transportactiviteiten in een bi-directioneel assaysysteem met behulp van MDCK-MDR1-cellen. Daarom kan cabozantinib potentieel plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende substraten van P-gp verhogen. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden met betrekking tot het innemen van een P-gp-substraat (bijv. fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilaat, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) wanneer zij cabozantinib krijgen (zie rubriek 4.5).

MRP2-remmers

Toediening van MRP2-remmers kan resulteren in verhogingen van cabozantinib plasmaconcentraties. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdig gebruik van MRP2-remmers (bijv. ciclosporine, efavirenz, emtricitabine) (zie rubriek 4.5).

Waarschuwingen gerelateerd aan hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op cabozantinib

CYP3A4-remmers en -inductoren

Toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol (400 mg per dag gedurende 27 dagen) aan gezonde vrijwilligers verminderde de cabozantinib-klaring (met 29%) en verhoogde de cabozantinib plasmablootstelling (AUC) bij eenmalige dosis met 38%. Daarom dient gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, itraconazol, erytromycine, claritromycine, grapefruitsap) met cabozantinib voorzichtig benaderd te worden.

Toediening van de sterke CYP3A4-inductor rifampicine (600 mg per dag gedurende 31 dagen) aan gezonde vrijwilligers verhoogde de cabozantinib-klaring (4,3-voudig) en verlaagde de cabozantinib plasmablootstelling (AUC) bij eenmalige dosis met 77%. Chronische gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of kruidenpreparaten die sint-janskruid [*Hypericum perforatum*] bevatten) met cabozantinib dient daarom te worden vermeden.

Maag-pH-modificatoren

Gelijktijdige toediening van de protonpompremmer (PPI) esomeprazol (40 mg per dag gedurende 6 dagen) met een eenmalige dosis van 100 mg cabozantinib aan gezonde vrijwilligers resulteerde in geen klinisch relevant effect op de cabozantinib plasmablootstelling (AUC). Wanneer maag-pH-modificatoren (d.w.z. PPI's, H₂-receptorantagonisten en antacida) gelijktijdig met cabozantinib worden toegediend, is er geen dosisaanpassing geïndiceerd.

MRP2-remmers

In vitro gegevens tonen aan dat cabozantinib een substraat is van MRP2. Daarom kan toediening van MRP2-remmers resulteren in verhoogde cabozantinib plasmaconcentraties.

Galzuurbinders (chelatoren)

Galzuurbindende middelen zoals colestyramine en cholestagel kunnen interactie geven met cabozantinib en kunnen invloed hebben op de absorptie (of reabsorptie), resulterend in een potentieel verlaagde blootstelling (zie rubriek 5.2). De klinische relevantie van deze mogelijke interacties is niet bekend.

Effect van cabozantinib op andere geneesmiddelen

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van cabozantinib op de farmacokinetiek van anticonceptiesteroïden. Aangezien onveranderd anticonceptie-effect niet kan worden gegarandeerd, wordt een aanvullende anticonceptiemethode, zoals een barrièremethode, aanbevolen.

Vanwege hoge plasma-eiwitbinding van cabozantinib (rubriek 5.2) is een plasma-eiwitverplaatsinginteractie met warfarine mogelijk. In geval van een dergelijke combinatie dienen INR-waarden gemonitord te worden.

P-glycoproteïnesubstraten

Cabozantinib was een remmer ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) maar geen substraat van P-gp transportactiviteiten in een bi-directioneel assaysysteem met behulp van MDCK-MDR1-cellen. Daarom kan cabozantinib potentieel plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende substraten van P-gp verhogen. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden met betrekking tot het innemen van een P-gp-substraat (bijv. fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilaat, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) wanneer zij cabozantinib krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Men dient vrouwen die zwanger kunnen worden te adviseren zwangerschap te vermijden tijdens het gebruik van cabozantinib. Vrouwelijke partners van mannelijke patiënten die cabozantinib gebruiken, moeten ook zwangerschap vermijden. Mannelijke en vrouwelijke patiënten en hun partners dienen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na voltooiing van de behandeling effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken. Doordat orale anticonceptiva mogelijk niet als “effectieve anticonceptiemethoden” mogen worden beschouwd, dienen zij samen met een andere methode, zoals een barrièremethode, te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen onderzoeken met betrekking tot zwangere vrouwen die cabozantinib gebruiken. Uit dieronderzoek zijn embryo-foetale en teratogene effecten gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Cabozantinib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met cabozantinib noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cabozantinib en/of de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. In verband met mogelijk risico voor de baby moeten moeders tijdens de behandeling met cabozantinib en gedurende ten minste 4 maanden na voltooiing van de behandeling stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens. Op basis van niet-klinische veiligheidsbevindingen lijkt dat de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan worden aangetast door behandeling met cabozantinib (zie rubriek 5.3). Men dient zowel mannen als vrouwen te adviseren advies in te winnen en vóór behandeling na te denken over behoud van de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cabozantinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals vermoeidheid en zwakte zijn in verband gebracht met cabozantinib. Daarom dient geadviseerd te worden voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen in de RCC-populatie (incidentie $\geq 1\%$) zijn diarree, hypertensie, dehydratie, hyponatriëmie, misselijkheid, verminderde eetlust, embolie, vermoeidheid, hypomagnesiëmie, palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom (PPES),

De vaakst voorkomende bijwerkingen van ongeacht welke graad (ervaren door ten minste 25% van de patiënten) in de RCC-populatie omvatten diarree, hypertensie, vermoeidheid, ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, misselijkheid, verminderde eetlust, PPES, dysgeusie, afname van het aantal bloedplaatjes, stomatitis, anemie, braken, gewichtsvermindering, dyspepsie en obstipatie. Hypertensie werd vaker waargenomen in de therapie-naïeve RCC-populatie (67%) vergeleken met patiënten met RCC volgend op voorgaande VEGF-gerichte therapie (37%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen in de HCC-populatie (incidentie $\geq 1\%$) zijn hepatische encefalopathie, palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom, asthenie en diarree.

De vaakst voorkomende bijwerkingen van ongeacht welke graad (ervaren door minstens 25% van de patiënten) in de HCC-populatie omvatten diarree, palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom, vermoeidheid, verminderde eetlust, hypertensie en misselijkheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden in Tabel 2 vermeld volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorieën. Frequenties zijn gebaseerd op alle graden en gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld in klinische studies bij patiënten behandeld met cabozantinib

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		abces		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	anemie	trombocytopenie, neutropenie	lymfopenie	
Endocriene aandoeningen	hypothyreoïdie			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie	dehydratie, hypoalbuminemie, hypofosfatemie, hyponatriëmie, hypocalciëmie, hyperkaliëmie, hyperbilirubinemi ehyperglykemie, hypoglykemie		
Zenuwstelsel-aandoeningen	dysgeusie, hoofdpijn, duizeligheid	perifere sensorische neuropathie	convulsie	cerebrovasculair accident
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		tinnitus		
Hartaandoeningen				myocardinfarct
Bloedvat-aandoeningen	hypertensie, bloeding	veneuze trombose arteriële trombose		
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen	dysfonie, dyspneu, hoesten	longembolie		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	diarree, misselijkheid, braken, stomatitis, constipatie, abdominale pijn, dyspepsie, pijn in bovenbuik	gastro-intestinale perforatie, fistel, gastro-oesofageale refluxziekte, hemorrhoiden, mondpijn, droge mond	pancreatitis, glossodynie	

Lever- en galaandoeningen		hepatische encefalopathie	hepatitis cholestatisch	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom, huiduitslag	pruritus, alopecia, droge huid, acneïforme dermatitis, verandering van haarkleur		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	pijn in extremiteit	spierspasmen, artralgie	osteonecrose van kaak	
Nier- en urineweg-aandoeningen		proteïnurie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid, slijmvliesontsteking, asthenie, perifeer oedeem			
Onderzoeken	gewichtsverlies, serum ALAT verhoogd, ASAT verhoogd	AF (alkalische fosfatase) in bloed verhoogd, GGT verhoogd, creatinine in bloed verhoogd, amylase verhoogd, lipase verhoogd, bloed cholesterol verhoogd, gedaald aantal witte bloedcellen	triglyceriden in bloed verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			wondcomplicaties	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gegevens voor de volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op patiënten die Cabometyx 60 mg per dag oraal kregen in de pivotale studies bij RCC volgend op voorgaande VEGF-gerichte therapie en bij therapie-naïef RCC en bij HCC volgend op voorgaande systemische behandeling (rubriek 5.1).

Gastro-intestinale (GI) perforatie

In de studie bij RCC volgend op voorgaande VEGF-gerichte therapie (METEOR) zijn GI-perforaties gemeld bij 0,9% (3/331) van de met cabozantinib behandelde RCC-patiënten. De voorvallen waren graad 2 of 3. De mediane tijd tot optreden bedroeg 10,0 weken.

In de studie bij therapie-naïef RCC (CABOSUN) zijn GI-perforaties gemeld bij 2,6% (2/78) van de met cabozantinib behandelde patiënten. De voorvallen waren graad 4 en 5.

In de HCC-studie (CELESTIAL) zijn GI-perforaties gemeld bij 0,9% (4/467) van de met cabozantinib behandelde patiënten. Alle voorvallen waren graad 3 of 4. De mediane tijd tot optreden bedroeg 5,9 weken.

Fatale perforaties zijn voorgekomen in het klinische programma met cabozantinib.

Hepatische encefalopathie

In de HCC-studie (CELESTIAL) is hepatische encefalopathie (hepatische encefalopathie, encefalopathie, hyperammoniëmisches encefalopathie) gemeld bij 5,6% (26/467) van de met cabozantinib behandelde patiënten; graad 3-4 voorvallen bij 2,8%, en één (0,2%) graad 5 voorval. De mediane tijd tot optreden bedroeg 5,9 weken.

Er zijn geen gevallen van hepatische encefalopathie gemeld in de RCC-studies (METEOR en CABOSUN).

Diarree

In de studie bij RCC volgend op voorgaande VEGF-gerichte therapie (METEOR) is diarree gemeld bij 74% (245/331) van de met cabozantinib behandelde RCC-patiënten; graad 3-4 voorvallen bij 11%. De mediane tijd tot optreden bedroeg 4,9 weken.

In de studie bij therapie-naïef RCC (CABOSUN) is diarree gemeld bij 73% (57/78) van de met cabozantinib behandelde patiënten (57/78); graad 3-4 voorvallen bij 10%.

In de HCC-studie (CELESTIAL) is diarree gemeld bij 54% (251/467) van de met cabozantinib behandelde patiënten; graad 3-4 voorvallen bij 9,9%. De mediane tijd tot optreden van alle voorvallen bedroeg 4,1 weken. Diarree leidde tot dosisaanpassingen, onderbrekingen en stopzettingen bij respectievelijk 84/467 (18%), 69/467 (15%) en 5/467 (1%) van de proefpersonen.

Fistels

In de studie bij RCC volgend op voorgaande VEGF-gerichte therapie (METEOR) zijn fistels gemeld bij 1,2% (4/331) van de met cabozantinib behandelde patiënten en deze omvatten anale fistels bij 0,6% (2/331) van de met cabozantinib behandelde patiënten. Eén voorval was graad 3; de overige waren graad 2. De mediane tijd tot optreden bedroeg 30,3 weken.

In de studie bij therapie-naïef RCC (CABOSUN) zijn geen gevallen van fistels gemeld.

In de HCC-studie (CELESTIAL) zijn fistels gemeld bij 1,5% (7/467) van de HCC-patiënten. De mediane tijd tot optreden bedroeg 14 weken.

Fatale gevallen van fistels zijn voorgekomen in het klinische programma met cabozantinib.

Hemorragie

In de studie bij RCC volgend op voorgaande VEGF-gerichte therapie (METEOR) was de incidentie van ernstige hemorragische voorvallen (graad \geq 3) 2,1% (7/331) bij de met cabozantinib behandelde RCC-patiënten. De mediane tijd tot optreden bedroeg 20,9 weken.

In de studie bij therapie-naïef RCC (CABOSUN) was de incidentie van ernstige hemorragische - voorvallen (graad \geq 3) 5,1% (4/78) bij de met cabozantinib behandelde RCC-patiënten.

In de HCC-studie (CELESTIAL) was de incidentie van ernstige hemorragische voorvallen (graad \geq 3) 7,3% (34/467) bij de met cabozantinib behandelde patiënten. De mediane tijd tot optreden bedroeg 9,1 weken.

Fatale gevallen van hemorragie zijn voorgekomen in het klinische programma met cabozantinib.

Reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)

Er zijn geen gevallen van RPLS gemeld in de METEOR-, CABOSUN- of CELESTIAL-studies, maar RPLS is wel zelden gemeld in andere klinische onderzoeken (bij 2/4872 proefpersonen; 0,04%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering met cabozantinib en er zijn geen mogelijke symptomen van overdosering vastgesteld.

In geval van vermoedelijke overdosering dient behandeling met cabozantinib gestopt en ondersteunende zorg gegeven te worden. Metabole klinische laboratoriumparameters dienen ten minste wekelijks te worden gecontroleerd of zoals klinisch passend geacht voor het evalueren van alle mogelijke veranderende trends. Bijwerkingen in verband met overdosering dienen symptomatisch te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01XE26.

Werkingsmechanisme

Cabozantinib is een kleine molecule die meerdere receptortyrosinekinasen (RTK's) remt die betrokken zijn bij tumorgroei en angiogenese, pathologische botremodellering, geneesmiddelresistentie en metastatische progressie van kanker. Cabozantinib werd geëvalueerd op zijn remmende werking tegen een verscheidenheid aan kinasen en werd geïdentificeerd als een remmer van MET (hepatocytgroefactorreceptorproteïne) en VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor) receptoren. Bovendien remt cabozantinib andere tyrosinekinasen inclusief de GAS6 receptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, de stamcelfactorreceptor (KIT), TRKB, Fms-achtige tyrosinekinase-3 (FLT3) en TIE-2.

Farmacodynamische effecten

Cabozantinib vertoonde dosisgerelateerde tumorgroeiëremming, tumorregressie en/of geremde metastase in een groot aantal preklinische tumormodellen.

Elektrofysiologie van het hart

Een verhoging vanaf basislijn in gecorrigeerd QT-interval door Fridericia (QTcF) van 10-15 ms op dag 29 (maar niet op dag 1) na initiëring van behandeling met cabozantinib (bij een dosis van 140 mg per dag) werd waargenomen bij een gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met medullair schildkliercarcinoom. Dit effect werd niet in verband gebracht met een verandering in cardiale golfvormmorfologie of nieuwe ritmes. Geen enkele met cabozantinib behandelde proefpersoon in dit onderzoek had een bevestigd QTcF > 500 ms, evenmin zo bij de met cabozantinib behandelde proefpersonen in de RCC- of HCC-onderzoeken (bij een dosis van 60 mg).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische gegevens bij niercelcarcinoom volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie

De veiligheid en werkzaamheid van CABOMETYX voor de behandeling van niercelcarcinoom volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label, multicenter fase 3-onderzoek (METEOR). Patiënten (N=658) met gevorderd RCC met een *clear cell*-component die eerder ten minste 1 voorafgaande VEGF-receptortyrosinekinaseremmer (VEGFR TKI) hadden gekregen, werden gerandomiseerd (1:1) naar CABOMETYX (N=330) of everolimus (N=328). Patiënten konden andere voorafgaande behandelingen hebben gekregen, inclusief cytokines en antilichamen gericht tegen VEGF, de *programmed death 1* (PD-1)-receptor, of de liganden ervan. Patiënten met behandelde

hersensmetastasen werden toegestaan. Progressievrije overleving (PFS) werd geëvalueerd door een geblindeerde, onafhankelijke radiologie-beoordelingscommissie en de primaire analyse werd uitgevoerd bij de eerste 375 gerandomiseerde proefpersonen. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren objectief responspercentage (ORR) en totale overleving (overall survival, OS). Tumorbeoordelingen werden gedurende de eerste 12 maanden om de 8 weken uitgevoerd, daarna om de 12 weken.

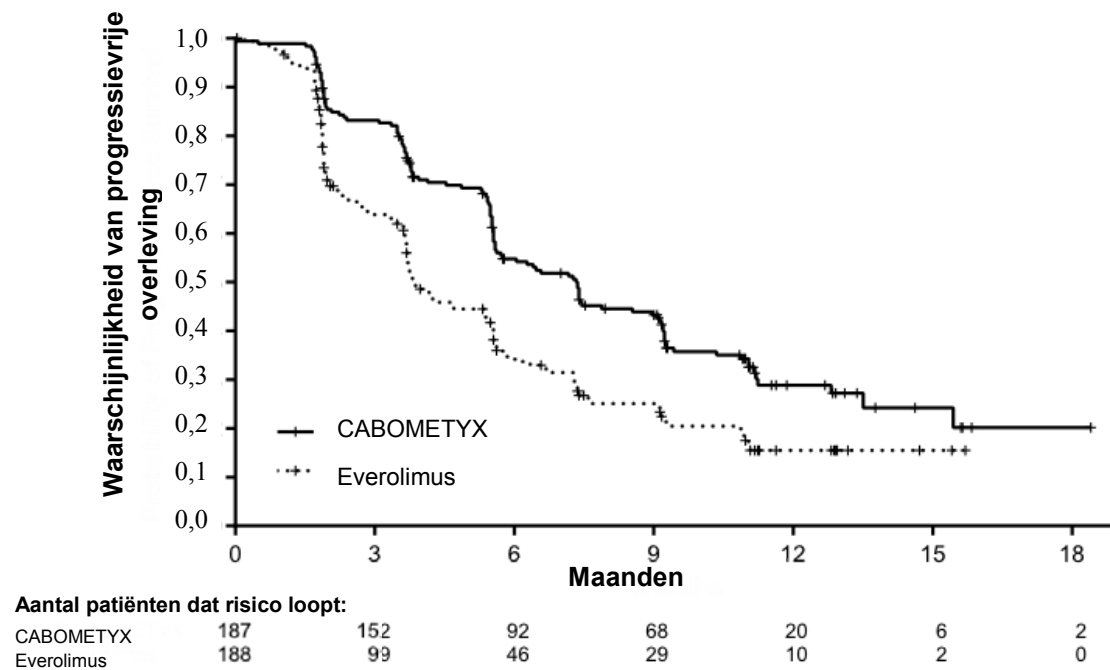
De basislijn demografische en ziektekenmerken waren vergelijkbaar tussen de CABOMETYX groep en de everolimus groep. De meeste van de patiënten waren mannen (75%), met een mediane leeftijd van 62 jaar. Eenenzeventig procent (71%) had slechts één voorafgaande VEGFR TKI gekregen; 41% van de patiënten had sunitinib gekregen als hun enige voorafgaande VEGFR TKI. Volgens de criteria van het Memorial Sloan Kettering Cancer Center voor prognostische risicocategorie was 46% gunstig (0 risicofactoren), 42% intermediair (1 risicofactor) en 13% slecht (2 of 3 risicofactoren). Vierenvijftig procent (54%) van de patiënten had 3 of meer organen met metastatische ziekte, waaronder longen (63%), lymfeklieren (62%), lever (29%) en bot (22%). De mediane duur van behandeling was 7,6 maanden (tussen 0,3 en 20,5) voor patiënten die CABOMETYX kregen en 4,4 maanden (tussen 0,21 en 18,9) voor patiënten die everolimus kregen.

Een statistisch significante verbetering in PFS werd aangetoond voor CABOMETYX in vergelijking met everolimus (Figuur 1 en Tabel 3). Een geplande tussentijdse analyse van OS werd uitgevoerd op het moment van de PFS-analyse en bereikte niet de tussentijdse grens voor statistische significantie (202 gevallen, HR=0,68 [0,51; 0,90]; p=0,006). In een volgende niet-geplande tussentijdse analyse van OS werd een statistisch significante verbetering aangetoond voor patiënten die werden gerandomiseerd naar CABOMETYX in vergelijking met everolimus (320 gevallen, mediaan van 21,4 maanden versus 16,5 maanden; HR=0,66 [0,53; 0,83]; p=0,0003; Figuur 2). Vergelijkbare resultaten voor OS werden waargenomen met een follow-up analyse (descriptief) bij 430 gevallen.

Verkennde analyses van PFS en OS in de ITT-populatie hebben ook consistente resultaten aangetoond in het voordeel van CABOMETYX in vergelijking met everolimus over verschillende subgroepen volgens leeftijd (< 65 versus ≥ 65, geslacht, MSKCC-risicogroep (gunstig, intermediair, slecht), ECOG-status (0 versus 1), tijd vanaf diagnose tot randomisatie (< 1 jaar versus ≥ 1 jaar), MET-status van de tumor (hoog versus laag versus onbekend), botmetastasen (afwezig versus aanwezig), viscerale metastasen (afwezig versus aanwezig), viscerale en botmetastasen (afwezig versus aanwezig), aantal voorafgaande VEGFR-TKI's (1 versus ≥ 2), duur van eerste VEGFR-TKI (≤ 6 maanden versus > 6 maanden).

De bevindingen van objectief responspercentage worden samengevat in Tabel 4.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving van onafhankelijke radiologie-beoordelingscommissie, bij RCC-proefpersonen volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie (eerste 375 proefpersonen gerandomiseerd) (METEOR)

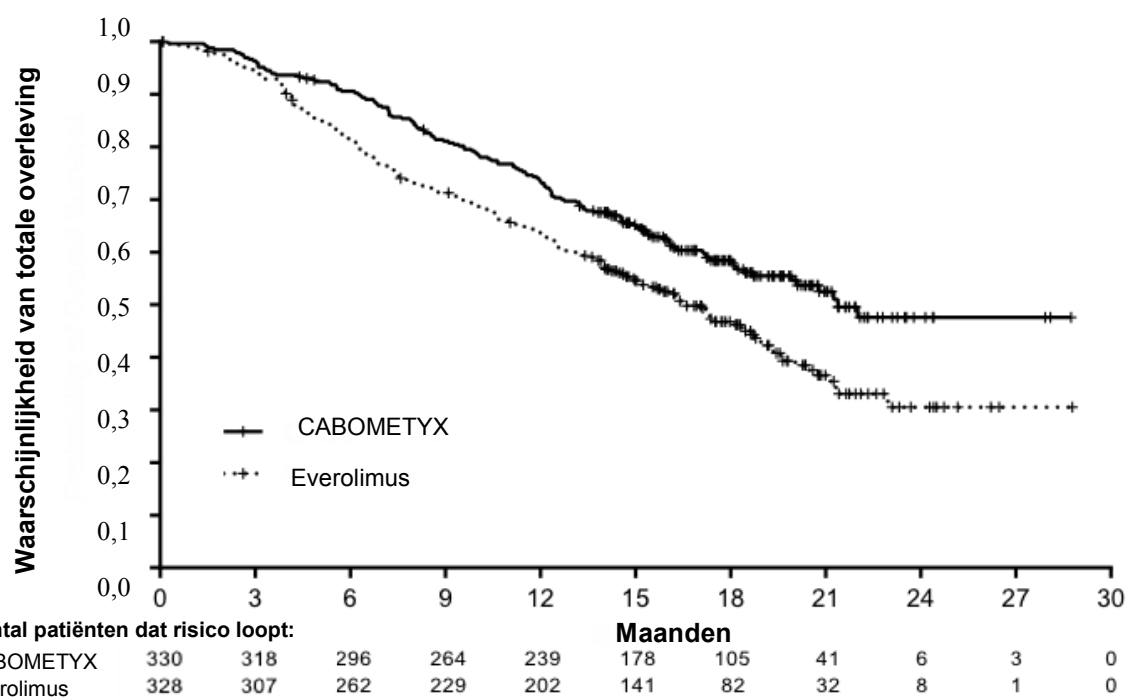


Tabel 3: Samenvatting van PFS-bevindingen door onafhankelijke radiologie-beoordelingscommissie, bij RCC-proefpersonen volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie (METEOR)

Eindpunt	Populatie primaire PFS-analyse		<i>Intent-To-Treat</i> -populatie	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediane PFS (95% BI), maanden	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% BI), p-waarde ¹	0,58 (0,45; 0,74); p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62); p<0,0001	

¹ gestratificeerde log-rangorde-toets

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van totale overleving bij RCC-patiënten volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie (METEOR)



Tabel 4: Samenvatting van ORR-bevindingen middels beoordeling door onafhankelijke radiologie-commissie (IRC) en beoordeling door onderzoeker, bij RCC-proefpersonen volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie

Eindpunt	Primaire analyse ORR <i>Intent-To-Treat</i> -populatie (IRC)		ORR volgens beoordeling onderzoeker van <i>Intent-To-Treat</i> -populatie	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (alleen partiële responsen) (95% BI)	17% (13%; 22%)	3% (2%; 6%)	24% (19%; 29%)	4% (2%; 7%)
p-waarde ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Partiële respons	17%	3%	24%	4%
Mediane tijd tot eerste respons, maanden (95% BI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabiele ziekte als beste respons	65%	62%	63%	63%
Progressieve ziekte als beste respons	12%	27%	9%	27%

¹ chi-kwadraat-toets

Klinische gegevens bij therapie-naïef niercelcarcinoom

De veiligheid en de werkzaamheid van CABOMETYX voor de behandeling van therapie-naïef niercelcarcinoom werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label, multi-center onderzoek (CABOSUN). Patiënten (N=157) met vooraf onbehandeld, lokaal gevorderd of gemetastaseerd RCC met een *clear cell* component werden gerandomiseerd (1:1) naar CABOMETYX (N=79) of sunitinib (N=78). De patiënten moesten ziekte met *intermediate* of *poor risk* hebben zoals gedefinieerd volgens de risicogroepcategorieën van de International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). De patiënten werden gestratificeerd volgens IMDC-risicogroep en aanwezigheid van botmetastasen (ja/nee). Ongeveer 75% van de patiënten had een nefrectomie ondergaan voor de aanvang van de behandeling.

Bij *intermediate risk* ziekte werd voldaan aan één of twee van de volgende risicofactoren, terwijl bij *poor risk* werd voldaan aan drie of meer factoren: tijd vanaf de diagnose van RCC tot aan systemische behandeling < 1 jaar, Hb < ondergrens van de normaalwaarde (LLN, *lower limit of normal*), gecorrigeerd calcium > bovengrens van de normaalwaarde (ULN, *upper limit of normal*), KPS < 80%, aantal neutrofielen > ULN en aantal bloedplaatjes > ULN.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS). Secundaire werkzaamheidseindpunten waren objectief responspercentage (ORR) en totale overleving (OS). Tumorbeoordelingen werden om de 12 weken uitgevoerd.

De baseline demografische en ziektekenmerken waren gelijkaardig tussen de CABOMETYX- en sunitinib-armen. De meeste van de patiënten waren mannen (78%), met een mediane leeftijd van 62 jaar. De distributie van de patiënten volgens IMDC-risicogroepen was 81% *intermediate risk* (1-2 risicofactoren) en 19% *poor risk* (≥ 3 risicofactoren). De meeste patiënten (87%) hadden een ECOG performance status van 0 of 1; 13% had een ECOG performance status van 2. Zesendertig percent (36%) van de patiënten had botmetastasen.

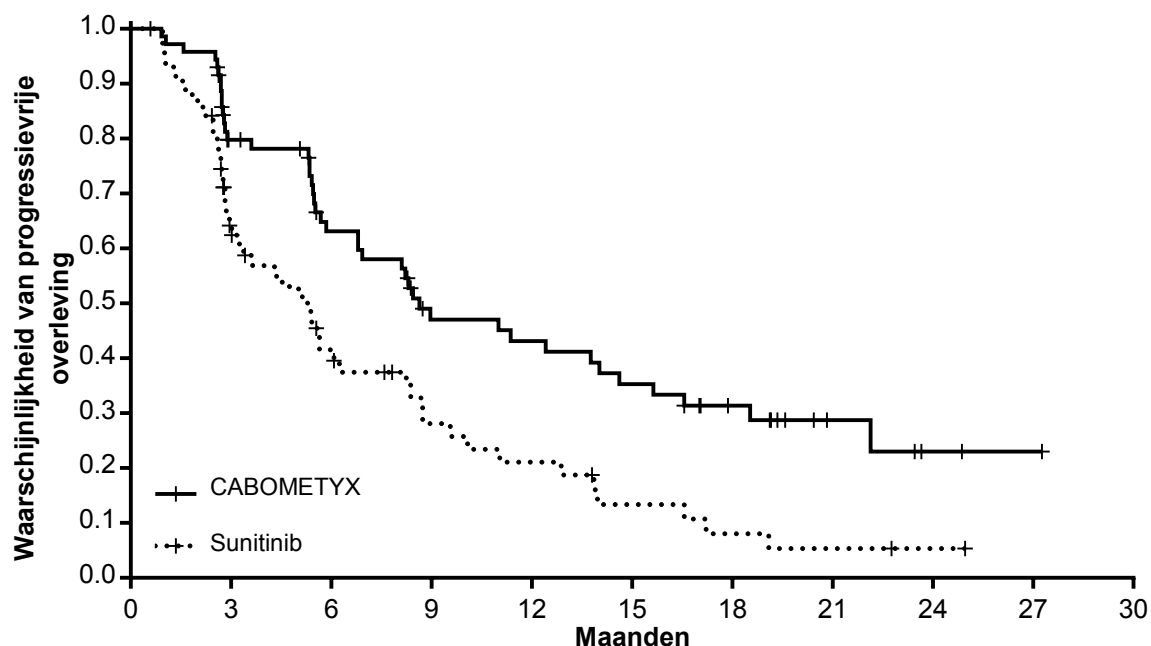
Een statistisch significante verbetering in PFS, zoals retrospectief geëvalueerd door een geblindeerde onafhankelijke radiologie-beoordelingscommissie (IRC), werd aangetoond voor CABOMETYX in vergelijking met sunitinib (Figuur 3 en Tabel 5). De PFS-bevindingen middels beoordeling door de onderzoeker en beoordeling door de IRC waren consistent.

Patiënten met zowel positieve als negatieve MET-status toonden een gunstig effect met CABOMETYX in vergelijking met sunitinib, met een grotere activiteit bij de patiënten met een positieve MET-status in vergelijking met de patiënten met een negatieve MET-status (HR=0,32 (0,16; 0,63) versus 0,67 (0,37; 1,23)) respectievelijk.

De behandeling met CABOMETYX was geassocieerd met een trend tot langere overleving in vergelijking met sunitinib (Tabel 5). De studie was niet gepowerd voor de OS-analyse en de gegevens zijn immatuur.

De ORR-bevindingen zijn samengevat in Tabel 5.

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving volgens onafhankelijke radiologie-beoordelingscommissie (IRC) bij therapie-naïeve RCC-proefpersonen



Aantal patiënten dat risico loopt:

CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Everolimus	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten bij therapie-naïeve RCC-proefpersonen (ITT-populatie, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Progressievrije overleving (PFS) volgens IRC ^a		
Mediane PFS in maanden (95% BI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% BI); gestratificeerd ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Tweezijdige log-rank p-waarde: gestratificeerd ^b	p=0,0005	
Progressievrije overleving (PFS) volgens onderzoeker		
Mediane PFS in maanden (95% BI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% BI); gestratificeerd ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Tweezijdige log-rank p-waarde: gestratificeerd ^b	p=0,0042	
Totale overleving		
Mediane OS in maanden (95% BI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% BI); gestratificeerd ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Objectief responspercentage n (%) volgens IRC		
Complete responsen	0	0
Partiële responsen	16 (20)	7 (9)
ORR (alleen partiële responsen)	16 (20)	7 (9)

Stabiele ziekte	43 (54)	30 (38)
Progressieve ziekte	14 (18)	23 (29)
Objectief responspercentage n (%) volgens onderzoeker		
Complete responsen	1 (1)	0
Partiële responsen	25 (32)	9 (12)
ORR (alleen partiële responsen)	26 (33)	9 (12)
Stabiele ziekte	34 (43)	29 (37)
Progressieve ziekte	14 (18)	19 (24)

^a in overeenstemming met EU censoring

^b Stratificatiefactoren volgens IxRS omvatten IMDC-risicocategorieën (intermediate risk, poor risk en botmetastasen (ja, neen))

^c Geschat met behulp van een regressiemodel van Cox ('Cox proportional hazards'-model) aangepast voor stratificatiefactoren volgens IxRS. Hazard ratio < 1 wijst op progressievrije overleving in het voordeel van cabozantinib

Klinische gegevens bij hepatocellulair carcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van CABOMETYX werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 3-onderzoek (CELESTIAL). Patiënten (N=707) met HCC niet in aanmerking komend voor curatieve behandeling en die eerder sorafenib hadden ontvangen voor gevorderde ziekte, werden gerandomiseerd (2:1) om CABOMETYX (N=470) of placebo (N=237) te ontvangen. De patiënten mochten één andere voorgaande systemische behandeling voor gevorderde ziekte gekregen hebben naast sorafenib. De randomisatie werd gestratificeerd naar etiologie van de ziekte (HBV [met of zonder HCV], HCV [zonder HBV], of andere), geografische regio (Azië, andere regio's) en naar de aanwezigheid van extrahepatische uitbreiding van de ziekte of macrovasculaire invasie (Ja, Neen).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was totale overleving (overall survival, OS). Secundaire werkzaamheidseindpunten waren progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en objectief responspercentage (objective response rate, ORR), beoordeeld door de onderzoeker op basis van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. Tumorbeoordelingen werden elke 8 weken uitgevoerd. De proefpersonen continueerden de geblindeerde studiebehandeling na radiologische progressie van de ziekte zolang ze klinisch voordeel behaalden of totdat ze een daarop volgende systemische of levergerichte lokale antitumorbehandeling nodig hadden. Cross-over van placebo naar cabozantinib was niet toegestaan tijdens de geblindeerde behandelingsfase.

De baseline demografische en ziektekenmerken waren gelijkaardig tussen de CABOMETYX-arm en de placebo-arm en worden hieronder getoond voor alle 707 gerandomiseerde patiënten:

Mannen: 82%

Mediane leeftijd: 64 jaar

Kaukasisch: 56%, Aziatisch: 34%

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

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

De etiologie van HCC omvatte 38% hepatitis B-virus (HBV), 21% hepatitis C-virus (HCV), 40% andere (noch HBV, noch HCV).

Aanwezigheid van macroscopische vasculaire invasie en/of extrahepatische tumoruitbreiding: 78%, alfafoetoproteïne(AFP)-spiegels ≥ 400 $\mu\text{g/l}$: 41%.

Loco-regionale transarteriële embolisatie of chemo-infusie procedures: 44%

Radiotherapie voorafgaand aan behandeling met cabozantinib: 37%

Mediane duur van de behandeling met sorafenib: 5,32 maanden

Tweeënzeventig percent (72%) van de patiënten had één en 28% had twee voorgaande systemische behandelingen voor gevorderde ziekte gekregen.

Een statistisch significante verbetering in OS werd aangetoond voor CABOMETYX in vergelijking met placebo (Tabel 6 en Figuur 4).

De bevindingen voor PFS en ORR zijn samengevat in Tabel 6.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten bij HCC (ITT-populatie, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Totale overleving		
Mediane OS (95% BI), maanden	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95% BI) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
p-waarde ¹	p=0,0049	
Progressievrije overleving (PFS)³		
Mediane PFS in maanden (95% BI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95% BI) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
p-waarde ¹	p<0,0001	
Kaplan-Meier-landmarkschattingen van het percentage proefpersonen die voorvalvrij waren na 3 maanden		
% (95% BI)	67,0% (62,2%; 71,3%)	33,3% (27,1%; 39,7%)
Objectief responspercentage n (%)³		
Complete responsen (CR)	0	0
Partiële responsen (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-waarde ^{1,4}	p=0,0086	
Stabiele ziekte	282 (60)	78 (33)
Progressieve ziekte	98 (21)	131 (55)

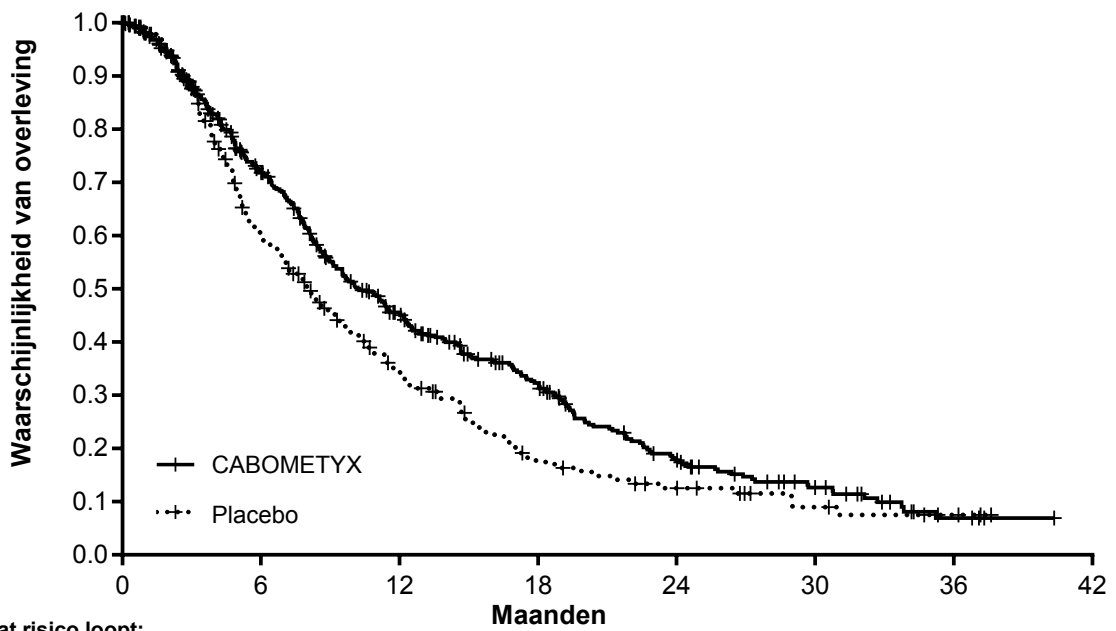
¹ 2-zijdige gestratificeerde log-rank test met etiologie van ziekte (HBV [met of zonder HCV], HCV [zonder HBV] of andere), geografische regio (Azië, andere regio's) en aanwezigheid van extrahepatische uitbreiding van de ziekte en/of microvasculaire invasie (Ja, Neen) als stratificatiefactoren (volgens IVRS gegevens)

² geschat met behulp van een regressiemodel van Cox ('Cox proportional hazards'-model)

³ geëvalueerd door de onderzoeker op basis van RECIST 1.1

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

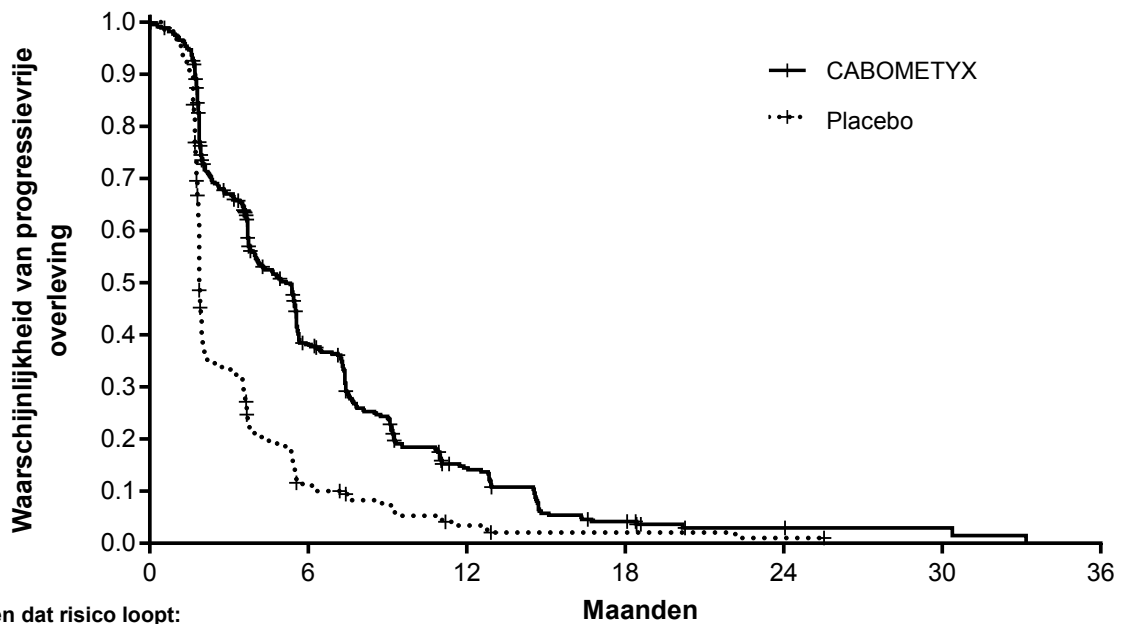
Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van totale overleving (CELESTIAL)



Aantal patiënten dat risico loopt:

	0	6	12	18	24	30	36	42
CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

Figuur 5: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving (CELESTIAL)



Aantal patiënten dat risico loopt:

	0	6	12	18	24	30	36
CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

De incidentie van systemische non-bestralingstherapie en lokale levergerichte systemische antineoplasie therapie niet gespecificeerd in het protocol (non-protocol anticancer therapy, NPACT) bedroeg 26% in de cabozantinib-arm en 33% in de placebo-arm. Proefpersonen die deze behandelingen kregen, moesten de studiebehandeling stopzetten. Een exploratieve OS-analyse met

censurering voor het gebruik van NPACT ondersteunde de primaire analyse: de HR, aangepast voor de stratificatiefactoren (volgens IxRS), was 0,66 (95% BI: 0,52; 0,84; gestratificeerde log rank p-waarde = 0,0005). De Kaplan-Meier-schattingen voor mediane duur van OS waren 11,1 maanden in de cabozantinib-arm versus 6,9 maanden in de placebo-arm, een geschat verschil van 4,2 maanden in de medianen.

De niet-ziektespecifieke levenskwaliteit (Quality of Life, QoL) werd geëvalueerd met behulp van de EuroQoL EQ-5D-5L. Een negatief effect van Cabometyx versus placebo op de EQ-5D utility index score werd waargenomen tijdens de eerste weken van de behandeling. Er zijn slechts beperkte QoL gegevens beschikbaar na deze periode.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met CABOMETRYX in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van hepatocellulair carcinoom en nier- en nierbekkencarcinoom (exclusief nefroblastoom, nefroblastomatose, *clear cell* sarcoom, mesoblastisch nefroom, renaal medullair carcinoom en rhabdoïde tumor van de nier) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van cabozantinib worden 3 tot 4 uur na dosering piekplasmaconcentraties van cabozantinib bereikt. Plasmaconcentratie-tijdprofielen tonen ongeveer 24 uur na toediening een tweede absorptiepiek, wat suggereert dat cabozantinib enterohepatische recirculatie zou kunnen ondergaan.

Herhaalde dagelijkse dosering van 140 mg cabozantinib gedurende 19 dagen resulteerde in een bij benadering 4- tot 5-voudige gemiddelde cabozantinib-accumulatie (op basis van AUC) in vergelijking met een toediening van een enkele dosis; steady state wordt ongeveer tegen dag 15 bereikt.

Een vetrijke maaltijd verhoogde C_{max} - en AUC-waarden matig (respectievelijk 41% en 57%) in relatie tot nuchtere condities bij gezonde vrijwilligers die een enkele orale dosis van 140 mg cabozantinib toegediend kregen. Er is geen informatie over het exacte effect van voedselinname 1 uur na toediening van cabozantinib.

Bio-equivalentie kon niet worden aangetoond tussen de capsule- en tabletformulering van cabozantinib na een enkele dosis van 140 mg bij gezonde proefpersonen. Er werd een toename waargenomen van 19% in de C_{max} van de tabletformulering (CABOMETRYX) in vergelijking met de capsuleformulering (COMETRIQ). Een verschil van minder dan 10% in de AUC werd waargenomen tussen de tabletformulering (CABOMETRYX) en de capsuleformulering (COMETRIQ) van cabozantinib.

Distributie

Cabozantinib is *in vitro* sterk proteïnegebonden in humaan plasma ($\geq 99,7\%$). Op basis van het populatie-farmacokinetische (PK) model is het distributievolume van het centrale compartiment (V_c/F) geschat op 212 l. Proteïnebinding was niet veranderd bij proefpersonen met licht of matig verminderde nier- of leverwerking.

Biotransformatie

Cabozantinib wordt *in vivo* gemetaboliseerd. Er waren vier metabolieten aanwezig in plasma bij blootstellingen (AUC) van meer dan 10% van de stamverbinding: XL184-N-oxide, XL184 amidesplitsingsproduct, XL184 monohydroxysulfaat en 6-desmethylamidesplitsingsproductsulfaat. Twee niet-geconjugeerde metabolieten (XL184-N-oxide en XL184 amidesplitsingsproduct), die $< 1\%$ van het *on-target* kinaseremmingsvermogen van de stamverbinding cabozantinib bezitten, vertegenwoordigen elk $< 10\%$ van de totale geneesmiddelgerelateerde plasmablootstelling.

Cabozantinib is een substraat voor CYP3A4-metabolisme, aangezien een CYP3A4 neutraliserend antilichaam de vorming van metaboliet XL184-N-oxide met > 80% verhinderde in een NADPH-gekatalyseerde humane lever microsomale (HLM) incubatie; CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 en CYP2E1 neutraliserende antilichamen daarentegen hadden geen effect op cabozantinib metabolietvorming. Een CYP2C9 neutraliserend antilichaam vertoonde een miniem effect op cabozantinib metabolietvorming (d.w.z. een vermindering van < 20%).

Eliminatie

Bij een populatie PK-analyse van cabozantinib met gebruik van gegevens verzameld van 1883 patiënten en 140 gezonde vrijwilligers na orale toediening van doses in een bereik van 20 tot 140 mg is de terminale plasmahalfwaardetijd van cabozantinib ongeveer 110 uur. Gemiddelde klaring (CL/F) tijdens *steady-state* werd geschat op 2,48 l/uur. Binnen een 48 dagen verzamelperiode na een enkele dosis ¹⁴C-cabozantinib bij gezonde vrijwilligers werd ongeveer 81% van de totaal toegediende radioactiviteit teruggevonden met 54% in feces en 27% in urine.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties

Nierfunctiestoornis

In een onderzoek bij nierfunctiestoornis met een enkele dosis van 60 mg cabozantinib waren de verhoudingen van geometrische LS-gemiddelde voor plasmacabozantinib, C_{max} en AUC_{0-inf} 19% en 30% hoger voor proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis (90% BI voor C_{max} 91,60% tot 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% tot 171,26%) en 2% en 6-7% hoger (90% BI voor C_{max} 78,64% tot 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% tot 140,11%) voor proefpersonen met een matig ernstige nierfunctiestoornis, in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis zijn niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Op basis van een geïntegreerde populatie-farmacokinetische analyse van cabozantinib bij gezonde proefpersonen en oncologische patiënten (inclusief HCC) werd er geen klinisch significant verschil in de gemiddelde cabozantinib plasmablootstelling waargenomen bij proefpersonen met een normale leverfunctie (n=1425) en een lichte leverfunctiestoornis (n=558). Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (n=15) volgens de NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group) criteria. De farmacokinetiek van cabozantinib werd niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Ras

Een populatie PK-analyse heeft geen klinisch relevante verschillen in PK van cabozantinib vastgesteld op basis van ras.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die niet gezien werden in klinische studies, maar bij dieren bij een blootstellingsniveau gelijkaardig aan de klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor klinische gebruik, waren:

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij ratten en honden met een duur tot 6 maanden waren doelorganen voor toxiciteit het maagdarmkanaal, beenmerg, lymfoïde weefsels, nier, bijnier- en voortplantingssysteem weefsels. Het niet-opgemerkte bijwerkingenniveau (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) voor deze bevindingen lag onder humane klinische blootstellingsniveaus bij beoogde therapeutische dosis.

Cabozantinib heeft geen mutageen of clastogeen potentieel in een standaardreeks genotoxiciteitsassays. Het carcinogeen potentieel van cabozantinib werd bij twee diersoorten geëvalueerd: rasH2 transgene muizen en Sprague-Dawley ratten. In de carcinogeniciteitsstudie over 2 jaar bij de rat bestonden cabozantinib-gerelateerde neoplastische bevindingen uit een verhoogd voorkomen van goedaardig feochromocytoom, alleen of in combinatie met kwaadaardig

feochromocytoom/complex kwaadaardig feochromocytoom van het bijniermerg, in beide geslachten bij een blootstelling beduidend lager dan de beoogde blootstelling bij de mens. De klinische relevantie van de waargenomen neoplastische lesies bij de rat is onzeker, maar is naar alle waarschijnlijkheid laag. Cabozantinib was niet carcinogeen in het rasH2-muismodel bij een licht hogere blootstelling dan de beoogde humane therapeutische blootstelling.

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben verminderde mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond. Verder werd hypospermatogenese waargenomen bij reuen op blootstellingsniveaus onder humane klinische blootstellingsniveaus bij beoogde therapeutische dosis.

Bij ratten en konijnen werden embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken uitgevoerd. Bij ratten veroorzaakte cabozantinib postimplantatieverlies, foetaal oedeem, gespleten verhemelte/lip, dermale aplasie en geknikte of rudimentaire staart. Bij konijnen produceerde cabozantinib veranderingen in foetaal zacht weefsel (kleinere milt, kleine of ontbrekende tussenlonglob) en verhoogde foetale incidentie van totale misvormingen. NOAEL voor embryo-foetale toxiciteit en teratogene bevindingen waren lager dan humane klinische blootstellingsniveaus bij beoogde therapeutische dosis.

Jonge ratten (vergelijkbaar met een > 2 jaar oude pediatrie populatie) die cabozantinib toegediend kregen, vertoonden verhoogde WBCparameters, verlaagde hematopoëse, geslachtsrijpend/onvolgroeid vrouwelijk voortplantingsstelsel (zonder vertraagde vaginale opening), gebitsafwijkingen, verminderd botmineraalgehalte en dichtheid, leverpigmentatie en lymfeklierlymfoïde hyperplasie. Bevindingen in uterus/eierstokken en verminderde hematopoëse leken tijdelijk te zijn, terwijl effecten op botparameters en leverpigmentatie langdurig waren. Jonge ratten (vergelijkbaar met een < 2 jaar oude pediatrie populatie) vertoonden soortgelijke behandelingsgerelateerde bevindingen, maar bleken bij vergelijkbare dosisniveaus gevoeliger te zijn voor toxiciteit in verband cabozantinib.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de tablet

Microkristallijn cellulose
Watervrij lactose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose natrium
Watervrij colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose 2910
Titaandioxide (E171)
Triacetine
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE-blisterverpakking met doordrukaluminiumfolie-achterkant, met 7 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat 4 blisterverpakkingen met 28 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles met een kindveilige sluiting van polypropyleen en drie silicagel droogmiddelcapsules. Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cabometyx 20 mg filmomhulde tabletten
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg filmomhulde tabletten
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg filmomhulde tabletten
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening: 9 september 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANKRIJK

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 20 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat cabozantinib (S)-malaat, equivalent aan 20 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CABOMETYX 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 20 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 40 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat cabozantinib (*S*)-malaat, equivalent aan 40 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CABOMETYX 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 40 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 60 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat cabozantinib (*S*)-malaat, equivalent aan 60 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CABOMETYX 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 60 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 20 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat cabozantinib (*S*)-malaat, equivalent aan 20 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1136/002

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 40 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat cabozantinib (*S*)-malaat, equivalent aan 40 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1136/004

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CABOMETYX 60 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat cabozantinib (*S*)-malaat, equivalent aan 60 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1136/006

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

CABOMETRYX 20 mg filmomhulde tabletten
CABOMETRYX 40 mg filmomhulde tabletten
CABOMETRYX 60 mg filmomhulde tabletten
cabozantinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CABOMETRYX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CABOMETRYX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is CABOMETRYX?

CABOMETRYX is een kankergeneesmiddel dat de werkzame stof cabozantinib bevat.

Het wordt gebruikt voor het behandelen van:

- gevorderde stadia van een soort nierkanker, niercelcarcinoom genaamd
- leverkanker bij volwassenen die eerder behandeld werden met een specifiek antikankergeneesmiddel (sorafenib).

Hoe werkt CABOMETRYX?

CABOMETRYX blokkeert de werking van eiwitten, receptortyrosinekinasen (RTK's) genaamd, die betrokken zijn bij de groei van cellen en de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten die deze bevoorraden. Deze eiwitten kunnen in grote hoeveelheden aanwezig zijn in kankercellen, en door hun werking te blokkeren, kan CABOMETRYX de snelheid waarmee de tumor groeit vertragen en helpen de bloedtoevoer te stoppen die de kanker nodig heeft.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u:

- een hoge bloeddruk heeft
- diarree heeft
- een recente voorgeschiedenis van ernstige bloedingen heeft
- gedurende de afgelopen maand een chirurgische ingreep heeft ondergaan (of indien er een chirurgische ingreep is gepland), met inbegrip van tandheelkundige ingrepen
- een darmontsteking (inflammatoire darmziekte) heeft (bijvoorbeeld de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, diverticulitis of appendicitis)
- een recente voorgeschiedenis van een bloedstolsel in het been, beroerte of hartaanval heeft
- een lever- of nierziekte heeft.

Informeer uw arts wanneer een van deze van toepassing is op u. Mogelijk moet u hiervoor worden behandeld of kan uw arts beslissen uw dosis CABOMETYX te veranderen of helemaal te stoppen met de behandeling. Zie ook rubriek 4 “*Mogelijke bijwerkingen*”.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

CABOMETYX wordt afgeraden voor kinderen of jongeren tot 18 jaar. De effecten van CABOMETYX bij jongeren tot 18 jaar zijn niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast CABOMETYX nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Dit is omdat CABOMETYX de werking van bepaalde andere geneesmiddelen kan beïnvloeden. Eveneens kunnen sommige geneesmiddelen de werking van CABOMETYX beïnvloeden. Dit zou kunnen betekenen dat uw arts de door u ingenomen dosis (doses) moet veranderen. U moet uw arts informeren over elk geneesmiddel dat u gebruikt en in het bijzonder wanneer het gaat over:

- geneesmiddelen voor het behandelen van schimmelinfecties, zoals itraconazol, ketoconazol en posaconazol
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties (antibiotica), zoals erytromycine, claritromycine en rifampicine
- allergiegeneesmiddelen, zoals fexofenadine en ranolazine
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van epilepsie of aanvallen, zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital
- kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten die soms worden gebruikt voor het behandelen van depressie of depressie-gerelateerde aandoeningen zoals angst
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het verdunnen van het bloed, zoals warfarine.
- geneesmiddelen voor het behandelen van hoge bloeddruk of andere hartaandoeningen, zoals aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilaat, digoxine, talinolol en tolvaptan
- geneesmiddelen voor diabetes, zoals saxagliptine en sitagliptine
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van jicht, zoals colchicine
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van HIV of AIDS, zoals efavirenz, ritonavir, maraviroc en emtricitabine
- geneesmiddelen die worden gebruikt ter voorkoming van transplantaatafstoting (ciclosporine) en behandelingen op basis van ciclosporine bij reumatoïde artritis en psoriasis.

Orale anticonceptiemiddelen

Als u tijdens het gebruik van orale (d.w.z. via de mond in te nemen) anticonceptiemiddelen CABOMETYX inneemt, kunnen de orale anticonceptiemiddelen ineffectief zijn. U moet ook een barrière-anticonceptiemiddel gebruiken (bijv. condoom of pessarium) terwijl u CABOMETYX inneemt en gedurende ten minste 4 maanden na afloop van de behandeling.

Waarop moet u letten met eten?

Neem CABOMETYX niet in met voedsel. U mag gedurende ten minste 2 uur vóór u CABOMETYX inneemt en gedurende 1 uur na het innemen van het geneesmiddel niets eten. Vermijd zolang u dit geneesmiddel gebruikt de inname van pompoelmoesbevattende producten, omdat zij de CABOMETYX-spiegels in uw bloed kunnen verhogen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vermijd zwangerschap tijdens de behandeling met CABOMETYX. Gebruik, als u of uw partner zwanger zou kunnen worden, een goed anticonceptiemiddel tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na beëindiging van de behandeling. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethoden geschikt zijn terwijl u CABOMETYX inneemt (zie ook onder Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?, hierboven).

Vertel uw arts als u of uw partner zwanger raakt of van plan bent/is zwanger te worden terwijl u wordt behandeld met CABOMETYX.

Praat met uw arts VOORDAT u CABOMETYX inneemt als u of uw partner na afloop van de behandeling overweegt of van plan bent/is zwanger te worden. Het is mogelijk dat uw vruchtbaarheid wordt beïnvloed door behandeling met CABOMETYX.

Vrouwen die CABOMETYX innemen, mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na afloop van de behandeling, omdat cabozantinib en/of de metabolieten (een stof die tijdens de stofwisseling ontstaat) ervan kunnen worden uitgescheiden in moedermelk en schadelijk kunnen zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees voorzichtig bij het besturen van een voertuig of het gebruik van machines. Vergeet niet dat u zich door de behandeling met CABOMETYX moe en zwak kunt voelen, en dat dit invloed kan hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken.

CABOMETYX bevat lactose

CABOMETYX bevat lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U moet dit geneesmiddel blijven innemen tot uw arts besluit te stoppen met uw behandeling. Als u ernstige bijwerkingen krijgt, kan uw arts besluiten uw dosis te veranderen of de behandeling eerder te stoppen dan oorspronkelijk was gepland. Uw arts zal u vertellen of uw dosis moet worden aangepast.

CABOMETYX moet eenmaal daags worden ingenomen. De gebruikelijke dosis is 60 mg, maar uw arts zal beslissen wat de juiste dosis is voor u.

CABOMETYX mag **niet** met voedsel worden ingenomen. U mag gedurende ten minste 2 uur vóór u CABOMETYX inneemt en gedurende 1 uur na het innemen van het geneesmiddel niets eten. Slik de tablet door met een vol glas water. De tabletten niet verkruiden.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van dit middel heeft ingenomen dan u was voorgeschreven, praat dan met een arts of ga meteen naar het ziekenhuis met de tabletten en deze bijsluiter.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als er nog 12 uur of meer zijn vóór uw volgende dosis, neem de gemiste dosis dan in zodra u eraan denkt. Neem de volgende dosis op de normale tijd in.
- Als uw volgende dosis binnen minder dan 12 uur moet worden ingenomen, neem de gemiste dosis dan niet. Neem uw volgende dosis op de normale tijd in.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u last heeft van bijwerkingen kan uw arts u eventueel vertellen CABOMETYX in een lagere dosis in te nemen. Uw arts kan ook andere geneesmiddelen voorschrijven om te helpen uw bijwerkingen onder controle te houden.

Informeer onmiddellijk uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt – u heeft mogelijk urgente medische behandeling nodig:

- Symptomen waaronder pijn in de buik, misselijkheid, braken, verstopping (constipatie/obstipatie) of koorts. Dit kunnen tekenen zijn van een maagdarmp perforatie, een gat dat ontstaat in uw maag of darm dat levensbedreigend kan zijn.
- Ernstige bloeding of bloeding die niet onder controle kan worden gebracht met symptomen zoals: bloed braken, zwarte stoelgang, bloed in urine, hoofdpijn, bloed ophoesten.
- Zwelling, pijn aan uw handen en voeten, of kortademigheid.
- Een wond die niet geneest.
- Epileptische aanval (insult), hoofdpijn, verwardheid of problemen met concentratie. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening die reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) wordt genoemd. RPLS komt zelden voor (treedt op bij minder dan 1 op de 1000 mensen).
- Draaierig gevoel, verward or verlies van het bewustzijn. Dit kan worden veroorzaakt door leverproblemen.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij meer dan 1 op 10 personen)

- Maagproblemen, inclusief diarree, misselijkheid, braken, verstopping (constipatie/obstipatie), spijsverteringsstoornis (indigestie), buikpijn
- Blaren, pijn aan de handen of voetzolen, uitslag of roodheid van de huid
- Verminderde eetlust, gewichtsverlies, smaakverandering
- Vermoeidheid, zwakte, hoofdpijn, duizeligheid
- Hypertensie (verhoging van de bloeddruk)
- Bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
- Roodheid, zwelling of pijn in de mond of keel, problemen met praten, heesheid, hoesten
- Veranderingen in bloedonderzoeken die worden gebruikt om de algemene gezondheid en de functie van uw organen te controleren (inclusief de lever en de nieren), lage elektrolytenspiegels (zoals magnesium of kalium)
- Kortademigheid
- Verminderde schildklieractiviteit; symptomen kunnen omvatten: vermoeidheid, gewichtstoename, verstopping (constipatie/obstipatie), het koud hebben en droge huid
- Zwelling in uw benen en armen

Vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij maximaal 1 op 10 personen)

- Absces (pusophoping, met zwelling en ontsteking)
- Uitdroging (dehydratatie)
- Oorsuizingen
- Bloedstolsels in de aderen, slagaders en longen
- Laag aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen

- Lage spiegel van albumine in het bloed
- Verhoging of verlaging van de bloedsuikerspiegels
- Daling van de spiegels van calcium, natrium en fosfaat in het bloed
- Verhoging van de kaliumspiegel in het bloed
- Verhoging van de bilirubinespiegels in het bloed (dit kan resulteren in geelzucht/gele huid of ogen)
- Verhoging van de amylasespiegels in het bloed
- Verhoging van de lipasespiegels in het bloed
- Verhoging van de cholesterolspiegels in het bloed
- Verdoofd gevoel, tintelingen, brandend gevoel of pijn in de ledematen
- Een pijnlijke scheur of abnormale verbinding van de weefsels in uw lichaam
- Gastro-oesofageale refluxziekte (terugvloeien van de zure maaginhoud in de slokdarm)
- Droge mond en pijn in de mond
- Zich slaperig, verward voelen of bewustzijnsverlies als gevolg van leverproblemen
- Droge huid, ernstige jeuk aan de huid, acne
- Haaruitval en dunner wordend haar (alopecia), verandering van de haarkleur
- Pijn in armen, benen en gewrichten, spierkrampen
- Eiwit in de urine (gezien in onderzoeken)

Soms voorkomende bijwerkingen (treden op bij maximaal 1 op 100 personen)

- Epileptische aanval (insult)
- Laag aantal van een type witte bloedcellen (lymfocyten)
- Een brandend of prikkend gevoel van de tong
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreas)
- Verminderde galstroom vanuit de lever
- Botbeschadiging in de kaak
- Verhoging van de triglyceridenspiegels in het bloed
- Wondcomplicaties

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Beroerte
- Hartaanval

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip, het flesetiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cabozantinib (*S*)-malaat.

CABOMETYX 20 mg filmomhulde tabletten: elke tablet bevat cabozantinib (*S*)-malaat, equivalent aan 20 mg cabozantinib.

CABOMETYX 40 mg filmomhulde tabletten: elke tablet bevat cabozantinib (*S*)-malaat, equivalent aan 40 mg cabozantinib.

CABOMETYX 60 mg filmomhulde tabletten: elke tablet bevat cabozantinib (*S*)-malaat, equivalent aan 60 mg cabozantinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- **Inhoud van de tablet:** microkristallijne cellulose, watervrij lactose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose natrium, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat (zie rubriek 2 voor lactose-inhoud).
- **Filmomhulling:** hypromellose, titaandioxide (E171), triacetine, ijzeroxide geel (E172).

Hoe ziet CABOMETYX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

CABOMETYX 20 mg filmomhulde tabletten zijn geel, rond zonder breukstreep, en gekenmerkt met aan de ene zijde “XL” en aan de andere zijde “20”.

CABOMETYX 40 mg filmomhulde tabletten zijn geel, driehoekig van vorm zonder breukstreep, en gekenmerkt met aan de ene zijde “XL” en aan de andere zijde “40”.

CABOMETYX 60 mg filmomhulde tabletten zijn geel, ovaal van vorm zonder breukstreep, en gekenmerkt met aan de ene zijde “XL” en aan de andere zijde “60”.

CABOMETYX tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen die ofwel 4 doordrukstrips met elk 7 tabletten (28 in totaal) of één plastic fles met 30 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

Fabrikant

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
Guldensporenpark 87
9820 Merelbeke
België/Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)9 243 96 00

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

Italia

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

Latvija

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Narbuto g. 5
08103 Vilnius
Tel. + 370 37 337854

Magyarország

Ipsen Pharma SAS Magyarországi Kereskedelmi
Képviselőlet
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

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

Frankrijk

Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.

Strojarska 20, 10 000 Zagreb

Hrvatska

Tel: +385 1 6311 833

Fax: +385 1 6311 844

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.