

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETRYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
CABOMETRYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
CABOMETRYX 60 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

CABOMETRYX 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15,54 mg laktose.

CABOMETRYX 40 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 40 mg kabozantinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 31,07 mg laktose.

CABOMETRYX 60 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 60 mg kabozantinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 46,61 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

CABOMETRYX 20 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettene er gule, runde, uten delestrek, merket med "XL" på den ene siden og "20" på den andre siden av tablett.

CABOMETRYX 40 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettene er gule, trekantede, uten delestrek, merket med "XL" på den ene siden og "40" på den andre siden av tablett.

CABOMETRYX 60 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettene er gule, ovale, uten delestrek, merket med "XL" på den ene siden og "60" på den andre siden av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nyrecellekarsinom (RCC)

CABOMETRYX er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC):

- hos behandlingsnaive voksne med intermediaær eller dårlig prognose (se pkt. 5.1)
- hos voksne etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling.

Hepatocellulært karsinom (HCC)

CABOMETRYX er indisert som monoterapi til behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne som tidligere har blitt behandlet med sorafenib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med CABOMETRYX bør startes opp av lege med erfaring i administrasjon av legemidler mot kreft.

Dosering

CABOMETRYX (kabozantinib) tabletter og COMETRIQ (kabozantinib) kapsler er ikke bioekvivalente og bør ikke brukes om hverandre (se pkt. 5.2). Hvis en pasient må bytte fra kabozantinib-kapsler til kabozantinib-tabletter, skal pasienten enten fortsette med en CABOMETRYX-dose som ikke overstiger 60 mg eller den aktuelle COMETRIQ-dosen, avhengig av hva som er laveste dose.

For RCC og HCC er den anbefalte dosen 60 mg CABOMETRYX én gang daglig. Behandlingen bør fortsette til pasienten ikke lenger har klinisk nytte av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon av CABOMETRYX-behandlingen (se tabell 1). Dersom en dosereduksjon er nødvendig, er det anbefalt å redusere til 40 mg daglig, og deretter til 20 mg daglig. Doseavbrudd er anbefalt ved håndtering av CTCAE toksisiteter av grad 3 eller høyere, eller uakseptable toksisiteter av grad 2. Dosereduksjon er anbefalt ved bivirkninger som kan bli alvorlige eller ikke er tolererbare dersom de vedvarer.

Dersom pasienten glemmer en dose, skal ikke den glemte dosen tas dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose.

Tabell 1: Anbefalte endringer i CABOMETYX-dose ved bivirkninger

Bivirkning og alvorlighetsgrad	Endring av behandling
Bivirkninger av grad 1 og grad 2 som er tolererbare og enkle å håndtere	Dosejustering er normalt ikke nødvendig. Innfør støttebehandling ved behov.
Uakseptable bivirkninger av grad 2 som ikke kan håndteres med en dosereduksjon eller støttebehandling.	Avbryt behandlingen inntil bivirkningene har avtatt til grad ≤ 1 . Innfør støttebehandling ved behov. Vurder å gjenoppta behandlingen med redusert dose.
Bivirkninger av grad 3 (bortsett fra laboratoriefunn uten klinisk relevans)	Avbryt behandlingen til bivirkningen har avtatt til grad ≤ 1 . Innfør støttebehandling ved behov. Gjenoppta behandlingen med redusert dose.
Bivirkninger av grad 4 (bortsett fra laboratoriefunn uten klinisk relevans)	Avbryt behandlingen. Innfør egnet medisinsk behandling. Hvis bivirkningen avtar til grad ≤ 1 , kan behandlingen gjenopptas med redusert dose. Hvis bivirkningen ikke avtar, må CABOMETYX seponeres permanent.

Merk: Gradering er basert på National Cancer Institute sine felleskriterier for terminologi ved bivirkninger, versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Samtidig bruk av andre legemidler

Samtidig bruk av legemidler som er potente hemmere av CYP3A4 bør brukes med forsiktighet, og samtidig kronisk bruk av legemidler som er potente induktorer av CYP3A4 bør unngås (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ved samtidig bruk av legemidler, bør det vurderes et legemiddel som har manglende eller minimal risiko for å indusere eller hemme CYP3A4.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig ved bruk av kabozantinib hos eldre personer (≥ 65 år).

Etnisk bakgrunn

Ingen dosejustering er nødvendig basert på etnisitet (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Kabozantinib anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos denne populasjonen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Siden det kun er begrensede tilgjengelige data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), kan ingen doseringsanbefaling gis. Hos disse pasientene anbefales nøye sikkerhetsovervåkning (se pkt. 4.4 og 5.2). Kabozantinib anbefales ikke for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), da det ikke er noen klinisk erfaring hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Det er begrensede data for pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Ingen spesifikke doseanbefalinger kan gis.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av kabozantinib hos barn og ungdom i alderen < 18 år har enn ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

CABOMETYX er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele og ikke knuses. Pasienter skal instrueres i ikke å spise i minst 2 timer før og 1 time etter inntak av CABOMETYX.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da de fleste bivirkningene forekommer tidlig i behandlingsforløpet, bør legen følge pasienten tett de første åtte ukene av behandlingen, for å avgjøre om det er behov for doseendringer. Bivirkninger med tidlig debut inkluderer hypokalsemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertensjon, hånd/fot-syndrom (PPES), proteinuri og gastrointestinale (GI) bivirkninger (abdominalsmarter, slimhinnebetennelse, obstipasjon, diaré og oppkast).

Ved nyrecellekarsinom etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling, forekom dosereduksjon og behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger hos henholdsvis 59,8 % og 70 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den sentrale studien (METEOR). To dosereduksjoner var nødvendig hos 19,3 % av pasientene. Median tid til første dosereduksjon var 55 dager, og til første behandlingsavbrudd 38 dager.

Ved tidligere ubehandlet nyrecellekarsinom forekom dosereduksjon og behandlingsavbrudd hos henholdsvis 46 % og 73 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den kliniske studien (CABOSUN).

Ved hepatocellulært karsinom forekom dosereduksjon og behandlingsavbrudd etter systemisk behandling hos henholdsvis 62 % og 84 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den kliniske studien (CELESTIAL). To dosereduksjoner var nødvendig hos 33 % av pasientene. Median tid til første dosereduksjon var 38 dager, og median tid til første behandlingsavbrudd var 28 dager. Nøye overvåking anbefales hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Effekt på lever

Unormale leverfunksjonstester (økning i alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin) har blitt observert hyppig hos pasienter behandlet med kabozantinib. Det anbefales å utføre leverfunksjonstester (ALAT, ASAT og bilirubin) før behandling med kabozantinib påbegynnes og å overvåke nøye under behandling. For pasienter med forverring av leverfunksjonstester som anses å være relatert til kabozantinib-behandling (dvs. hvor ingen alternativ årsak er tydelig), bør anbefalte endringer av dose i tabell 1 følges (se pkt. 4.2).

Kabozantinib elimineres hovedsakelig via leveren. Nøye sikkerhetsovervåking av total sikkerhet anbefales hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se også pkt. 4.2 og 5.2). En høyere relativ andel pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) utviklet leverencefalopati med kabozantinib-behandling. Cabometyx anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), da kabozantinib ikke er studert i denne populasjonen og eksponering kan økes hos disse pasientene.

Leverencefalopati

I HCC-studien (CELESTIAL) ble leverencefalopati rapportert hyppigere i kabozantinibarmen enn i placeboarmen. Kabozantinib har vært forbundet med diaré, oppkast, nedsatt appetitt og elektrolyttavvik. Hos HCC-pasienter med kompromittert lever kan disse ikke-hepatiske effektene

utgjøre faktorer for utviklingen av leverencefalopati. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på leverencefalopati.

Perforasjoner og fistler

Alvorlige gastrointestinale (GI) perforasjoner og fistler, av og til fatale, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, peritonitt, divertikulitt eller appendisitt), tumorinfiltrasjon i GI-traktus eller komplikasjoner fra tidligere GI-kirurgi (spesielt i forbindelse med forsinket eller ufullstendig tilheling) bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib-behandling, og bør deretter observeres nøye for symptomer på perforasjoner og fistler, inkludert abscesser og sepsis. Vedvarende eller tilbakevendende diaré under behandling kan være en risikofaktor for utvikling av analfistler. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler GI-perforasjon eller fistler som ikke lar seg behandle adekvat.

Gastrointestinale (GI) sykdommer

Diaré, kvalme/oppkast, nedsatt appetitt og stomatitt/smerter i munnen var noen av de mest rapporterte GI-bivirkningene (se pkt. 4.8). Rask behandling, inkludert støttebehandling med antiemetika, antidiarroika eller antacida, bør innføres for å hindre dehydrering, elektrolyttubalanse og vekttap. Behandlingsavbrudd eller dosereduksjon eller permanent seponering av kabozantinib bør vurderes ved vedvarende eller gjentatte signifikante GI-bivirkninger (se tabell 1).

Tromboemboliske bivirkninger

Venøs tromboembolisme, inkludert lungeemboli, og arteriell tromboembolisme, i noen tilfeller fatale, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har risiko for eller som tidligere har opplevd disse bivirkningene. I HCC-studien (CELESTIAL) ble det observert portvenetrombose med kabozantinib, inkludert ett fatalt tilfelle. Pasienter med tidligere infiltrasjon til portvene synes å ha høyere risiko for å utvikle portvenetrombose. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler akutt myokardinfarkt eller andre klinisk signifikante tromboemboliske komplikasjoner.

Blødning

Alvorlig blødning, i noen tilfeller fatal, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter som tidligere har hatt alvorlig blødningsepisoder bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib. Kabozantinib bør ikke gis til pasienter som har eller risikerer alvorlig blødning. I HCC-studien (CELESTIAL) ble fatale blødningstilfeller rapportert med høyere forekomst med kabozantinib enn placebo. Predisponerende risikofaktorer for alvorlig blødning i den avanserte HCC-populasjonen kan omfatte tumorinfiltrasjon av store blodårer og tilstedeværelse av underliggende levercirrhose som resulterer i øsofagusvaricer, portal hypertensjon og trombocytopeni. CELESTIAL-studien ekskluderte pasienter som fikk samtidig behandling med antikoagulantia eller platehemmere. Pasienter med ubehandlede eller ufullstendig behandlede varicer med blødning eller høy risiko for blødning, ble også ekskludert fra denne studien.

Trombocytopeni

I HCC-studien (CELESTIAL) ble det rapportert trombocytopeni og redusert antall blodplater. Blodplatenivå bør overvåkes under behandling med kabozantinib, og dosen endres i henhold til alvorlighetsgrad av trombocytopeni (se tabell 1).

Komplikasjoner med sårheling

Komplikasjoner med sårheling har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Dersom det er mulig skal behandlingen med kabozantinib seponeres minst 28 dager før planlagt kirurgi, inkludert dentalkirurgi. Beslutningen om å gjenoppta behandling med kabozantinib etter kirurgi, bør være basert på en klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter med sårhelingskomplikasjoner som krever medisinsk behandling.

Hypertensjon

Hypertensjon har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Blodtrykk bør være velkontrollert før oppstart av kabozantinib. Under behandling med kabozantinib bør alle pasienter observeres for hypertensjon og behandles etter behov med standard antihypertensiv behandling. Ved vedvarende

hypertensjon, til tross for antihypertensiv behandling, bør kabozantinib-dosen reduseres. Kabozantinib bør seponeres ved alvorlig og vedvarende hypertensjon, til tross for antihypertensiv behandling og dosereduksjon av kabozantinib. Ved hypertensiv krise bør kabozantinib seponeres.

Hånd/fot-syndrom

Hånd/fot-syndrom (PPES) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Når PPES er alvorlig bør det vurderes å avbryte behandlingen med kabozantinib. Kabozantinib kan gjenopptas på en lavere dose når PPES har gått tilbake til grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Protein i urinen bør måles regelmessig under behandling med kabozantinib. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler nefrotisk syndrom.

Reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom

Reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS), også kjent som posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES), har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Dette syndromet bør overveies hos enhver pasient som har flere symptomer, inkludert kramper, hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller endret psykisk funksjon. Behandling med kabozantinib bør seponeres hos pasienter med RPLS.

Forlengelse av QT-intervall

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt forlenget QT-intervall, hos pasienter som tar antiarytmika eller hos pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom, bradykardi eller elektrolyttforstyrrelser. Ved bruk av kabozantinib bør det vurderes periodevis monitorering av EKG og elektrolytter (serumkalsium, -kalium og -magnesium).

Unormale biokjemiske laboratorietester

Kabozantinib har vært forbundet med økt forekomst av elektrolyttavvik (inkludert hypo- og hyperkalemi, hypomagnesemi, hypokalsemi, hyponatremi). Det anbefales å overvåke biokjemiske parametere ved behandling med kabozantinib og om nødvendig igangsette passende erstatningsbehandling i henhold til standard klinisk praksis. Tilfeller av leverencefalopati hos HCC-pasienter kan tilskrives utviklingen av elektrolyttforstyrrelser. Behandlingsavbrudd eller dosereduksjon eller permanent seponering av kabozantinib bør vurderes ved vedvarende eller gjentatte signifikante avvik (se tabell 1).

CYP3A4-induktorer og -hemmere

Kabozantinib er et substrat for CYP3A4. Samtidig bruk av kabozantinib med den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol, førte til økt plasmaeksposering av kabozantinib. Bruk av kabozantinib med midler som er potente CYP3A4-hemmere bør gjøres med forsiktighet. Samtidig bruk av kabozantinib med den potente CYP3A4-induktoren rifampicin, førte til redusert plasmaeksposering av kabozantinib. Kronisk bruk av midler som er potente CYP3A4-induktorer med kabozantinib bør derfor unngås (se pkt. 4.2 og 4.5).

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer ($IC_{50} = 7,0$ mikroM), men ikke et substrat av P-glykoproteinets (P-gp) transport i et toveis assaysystem med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor muligens øke plasmakonsentrasjonen til substrater av P-gp som administreres samtidig. Pasienter bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, kolkisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) under behandling med kabozantinib (se pkt. 4.5).

MRP2-hemmere

Administrasjon av MRP2-hemmere kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av kabozantinib. Samtidig bruk av MRP2-hemmere (f.eks. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) bør derfor gjøres med forsiktighet (se pkt. 4.5).

Advarsler relatert til hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på kabozantinib

CYP3A4-hemmere og -induktorer

Administrasjon av den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol (400 mg daglig i 27 dager) til friske forsøkspersoner, reduserte kabozantinib-clearance (med 29 %) og økte plasmaeksposeringen (AUC) etter en enkeltdose kabozantinib med 38 %. Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) med kabozantinib, bør derfor gjøres med forsiktighet.

Administrasjon av den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig i 31 dager) til friske forsøkspersoner, økte kabozantinib-clearance (4,3 ganger) og reduserte plasmaeksposeringen (AUC) etter en enkeltdose kabozantinib med 77 %. Samtidig kronisk bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturlegemidler som inneholder johannesurt [*Hypericum perforatum*]) med kabozantinib, bør derfor unngås.

Legemidler som modifierer gastrisk pH

Samtidig bruk av protonpumpehemmeren (PPI) esomeprazol (40 mg daglig i 6 dager) med en enkeltdose på 100 mg kabozantinib til friske forsøkspersoner, hadde ingen klinisk signifikant effekt på plasmaeksposeringen (AUC) av kabozantinib. Ingen dosejustering er nødvendig når legemidler som påvirker gastrisk pH (dvs. PPI, H₂-reseptorantagonister og antacider) gis samtidig med kabozantinib.

MRP2-hemmere

In vitro-data viser at kabozantinib er et substrat for MRP2. Bruk av MRP2-hemmere kan derfor føre til økte plasmakonsentrasjoner av kabozantinib.

Gallesyrebindende legemidler

Gallesyrebindende legemidler, som for eksempel kolestyramin og kolesevelam (Cholestagel), kan interagere med kabozantinib og påvirke absorpsjonen (eller reabsorpsjonen) og potensielt resultere i redusert eksponering (se pkt. 5.2). Den kliniske betydningen av disse potensielle interaksjonene er ukjent.

Effekt av kabozantinib på andre legemidler

Effekten av kabozantinib på farmakokinetikken til hormonelle prevensjonsmidler er ikke undersøkt. Ettersom uendret prevensjonseffekt ikke kan garanteres, anbefales tillegg av prevensjon, som for eksempel en barrieremetode.

På grunn av kabozantinibs høye bindingsgrad til plasmaproteiner (se pkt. 5.2), kan en interaksjon med warfarin på grunn av fortregning fra plasmaproteiner være mulig. Ved en slik kombinasjon bør INR-verdier overvåkes.

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer (IC₅₀ = 7,0 mikroM), men ikke et substrat av P-gp-transport i et toveis assay-system med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor muligens øke plasmakonsentrasjonen til substrater av P-gp som administreres samtidig. Pasienter bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilate, digoksin, kolkisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) mens de får kabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må rådes til å unngå graviditet under behandling med kabozantinib. Kvinnelige partnere til mannlige pasienter som tar kabozantinib må også unngå graviditet. Sikker prevensjon skal

brukes av mannlige og kvinnelige pasienter og partnerne deres under behandling, og i minst fire måneder etter avsluttet behandling. Da orale prevensjonsmidler muligvis ikke kan anses som sikker prevensjon, bør de brukes sammen med en annen metode, som for eksempel en barriere metode (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det foreligger ingen studier på bruk av kabozantinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryo/føtale og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Kabozantinib skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med kabozantinib nødvendig.

Amming

Det er ukjent om kabozantinib og/eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensiell skade for barnet bør amming opphøre under behandling med kabozantinib, og i minst fire måneder etter avsluttet behandling.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker. Basert på prekliniske sikkerhetsfunn kan fertilitet hos menn og kvinner bli redusert ved behandling med kabozantinib (se pkt. 5.3). Både menn og kvinner bør anbefales å søke råd og vurdere oppbevaring av egg/sædceller før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kabozantinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som fatigue (tretthet) og svakhet har vært forbundet med kabozantinib. Forsiktighet bør derfor anbefales ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste alvorlige bivirkningene i RCC-populasjonen (forekomst $\geq 1\%$) er diaré, hypertensjon, dehydrering, hyponatremi, kvalme, nedsatt appetitt, embolisme, fatigue, hypomagnesemi og hånd/fot-syndrom (PPES).

De hyppigste bivirkningene av enhver grad (forekom hos minst 25 % av pasientene) i RCC-populasjonen inkluderer diaré, hypertensjon, fatigue, økt ASAT, økt ALAT, kvalme, nedsatt appetitt, PPES, dysgeusi, nedsatt antall blodplater, stomatitt, anemi, oppkast, redusert vekt, dyspepsi og obstipasjon. Hypertensjon ble sett oftere i den behandlingsnaive RCC-populasjonen (67 %) sammenlignet med RCC-pasienter etter tidligere VEGF-rettet behandling (37 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene i HCC-populasjonen (forekomst $\geq 1\%$) er leverencefalopati, hånd/fot-syndrom (PPES), asteni og diaré.

De hyppigste bivirkningene av enhver grad (forekom hos minst 25 % av pasientene) i HCC-populasjonen inkluderer diaré, hånd/fot-syndrom (PPES), fatigue, nedsatt appetitt, hypertensjon og kvalme.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er angitt i tabell 2 i henhold til MedDRA organclassesystem og frekvenskategorier. Frekvenser er basert på alle alvorlighetsgrader og definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger (ADR) rapportert i kliniske studier hos pasienter behandlet med kabozantinib

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		abscess		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi	trombocytopeni, nøytropeni	lymfopeni	
Endokrine sykdommer	hypotyreose			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	nedsatt appetitt, hypo-magnesemi, hypokalemi	dehydrering, hypo-albuminemi, hypofosfatemi, hyponatremi, hypokalsemi, hyperkalemi, hyper-bilirubinemi, hyperglykemi, hypoglykemi		
Nevrologiske sykdommer	dysgeusi, hodepine, svimmelhet	perifer sensorisk nevropati	kramper	cerebrovaskulær hendelse
Sykdommer i øre og labyrint		tinnitus		
Hjertesykdommer				myokardinfarkt
Karsykdommer	hypertensjon, blødning	venetrombose, arterietrombose		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dysfoni, dyspné, hoste	lungeemboli		
Gastrointestinale sykdommer	diaré, kvalme, oppkast, stomatitt, obstipasjon, abdominal-smerter, dyspepsi, øvre abdominal-smerter	gastrointestinal perforasjon, fistler, gastroøsofageal reflukssykdom, hemoroider, smerter i munnen, munntørrhet	pankreatitt, glossodyn	
Sykdommer i lever og galleveier		lever-encefalopati	kolestatisk hepatitt	

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	hånd/fot- syndrom, utslett	pruritus, alopeci, tørr hud, acneiform dermatitt, forandring i hårfarge		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	smerter i ekstremitetene	muskelkramper, artralgi	osteonekrose i kjeven	
Sykdommer i nyre og urinveier		proteinuri		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	fatigue, slimhinnebetenn else, asteni, perifert ødem			
Undersøkelser	redusert vekt, økte serumverdier av ALAT, ASAT	økt blod-ALP, økt GGT, økt blodkreatinin, økt amylase, økt lipase, økt blodkolesterol, nedsatt antall hvite blodceller	økte triglyserider i blod	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			sår- komplikasjoner	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data for følgende bivirkninger er basert på pasienter som fikk CABOMETYX 60 mg peroralt én gang daglig i de pivotale studiene på RCC etter tidligere VEGF-rettet behandling og ved ubehandlet RCC og på HCC etter tidligere systemisk behandling (pkt. 5.1).

Gastrointestinal (GI) perforasjon

I studien på RCC etter tidligere VEGF-rettet behandling (METEOR), ble GI-perforasjoner rapportert hos 0,9 % (3/331) av RCC-pasientene behandlet med kabozantinib. Bivirkninger var av grad 2 eller 3. Median tid til symptomstart var 10,0 uker.

I studien med tidligere ubehandlet RCC (CABOSUN), ble GI-perforasjoner rapportert hos 2,6 % (2/78) av pasientene behandlet med kabozantinib. Bivirkninger var av grad 4 og 5.

I HCC-studien (CELESTIAL) ble GI-perforasjoner rapportert hos 0,9 % av kabozantinib-behandlede pasienter (4/467). Alle hendelser var av grad 3 eller 4. Median tid til symptomstart var 5,9 uker. Fatale perforasjoner har oppstått i den kliniske studien med kabozantinib.

Leverencefalopati

I HCC-studien (CELESTIAL) ble leverencefalopati (leverencefalopati, encefalopati, hyperammonemisk encefalopati) rapportert hos 5,6 % av kabozantinib-behandlede pasienter (26/467); tilfeller av grad 3-4 hos 2,8 % og ett tilfelle (0,2 %) av grad 5. Median tid til symptomstart var 5,9 uker. Ingen tilfeller av leverencefalopati ble rapportert i RCC-studiene (METEOR og CABOSUN).

Diaré

I studien på RCC etter tidligere VEGF-måltrettet behandling (METEOR) ble diaré rapportert hos 74 % av RCC-pasientene behandlet med kabozantinib (245/331); tilfeller av grad 3-4 hos 11 %. Median tid til symptomstart var 4,9 uker.

I studien med tidligere ubehandlet RCC (CABOSUN) ble diaré rapportert hos 73 % av pasientene behandlet med kabozantinib (57/78), tilfeller av grad 3-4 hos 10 %.

I HCC-studien (CELESTIAL) ble diaré rapportert hos 54 % av pasientene behandlet med kabozantinib (251/467); tilfeller av grad 3-4 hos 9,9 %. Median tid til symptomstart for alle tilfeller var 4,1 uker.

Diaré førte til doseendringer, behandlingsavbrudd og seponering hos henholdsvis 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) og 5/467 (1 %) av individene.

Fistler

I studien på RCC etter tidligere VEGF-rettet behandling (METEOR), ble fistler rapportert hos 1,2 % (4/331) av pasientene behandlet med kabozantinib, og inkluderte analfistler hos 0,6 % (2/331) av de behandlede pasientene. Én bivirkning var av grad 3, resten var av grad 2. Median tid til symptomstart var 30,3 uker.

I studien med tidligere ubehandlet RCC (CABOSUN), ble det ikke rapportert noen tilfeller av fistler. I HCC-studien (CELESTIAL) ble fistler rapportert hos 1,5 % (7/467) av HCC-pasientene. Median tid til symptomstart var 14 uker.

Fatale fistler har oppstått i den kliniske studien med kabozantinib

Blødning

I studien på RCC etter tidligere VEGF-rettet behandling (METEOR), var forekomsten av alvorlige blødningshendelser (grad ≥ 3) 2,1 % (7/331) hos RCC-pasienter behandlet med kabozantinib. Median tid til symptomstart var 20,9 uker.

I studien med tidligere ubehandlet RCC (CABOSUN), var forekomsten av alvorlige blødningshendelser (grad ≥ 3) 5,1 % (4/78) hos RCC-pasienter behandlet med kabozantinib

I HCC-studien (CELESTIAL) var forekomsten av alvorlige blødningshendelser (grad ≥ 3) 7,3 % hos pasienter behandlet med kabozantinib (34/467). Median tid til symptomstart var 9,1 uker.

Fatale blødninger har oppstått i den kliniske studien med kabozantinib.

Reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS)

Ingen tilfeller av RPLS ble rapportert i METEOR-, CABOSUN- eller CELESTIAL-studiene, men RPLS er rapportert sjelden i andre kliniske studier (hos 2/4872 individer, 0,04 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdose av kabozantinib, og mulige symptomer på overdosering har ikke blitt fastslått.

Ved mistenkt overdosering skal behandling med kabozantinib stoppes og støttebehandling igangsettes. Kliniske metabolske laboratorieparametere bør måles minst en gang ukentlig eller det som anses som klinisk hensiktsmessig for å vurdere mulige endringer. Bivirkninger forbundet med overdosering skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01X E26

Virkningsmekanisme

Kabozantinib er et lite molekyl som hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk benremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib ble vurdert for sin hemmende aktivitet mot en rekke kinaser, og ble identifisert som en hemmer av reseptorene MET (hepatocyttevekstfaktor-reseptorprotein) og VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkludert GAS6-reseptoren (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, stamcellefaktorreseptoren (KIT), TRKB, FMS-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3) og TIE-2.

Farmakodynamiske effekter

Kabozantinib viste doseavhengig hemming av tumorvekst, tumorregresjon og/eller hemmet metastase i flere prekliniske tumormodeller.

Kardial elektrofysiologi

En økning fra baseline i korrigert QT-intervall av Fridericia (QTcF) på 10–15 ms på dag 29 (men ikke på dag 1) etter oppstart av kabozantinib-behandling (ved en dose på 140 mg én gang daglig), ble observert i en kontrollert klinisk studie hos pasienter med medullær skjoldbruskkjertelkreft. Dette ble ikke forbundet med endringer av hjertekurvemorfologi eller nye rytmer. Ingen av personene behandlet med kabozantinib i denne studien eller RCC- eller HCC-studiene (ved en dose på 60 mg) hadde en bekreftet QTcF > 500 ms.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske data på nyrecellekarsinom etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling

Sikkerhet og effekt av CABOMETYX til behandling av nyrecellekarsinom etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling ble vurdert i en randomisert, åpen, fase 3-multisenterstudie (METEOR). Pasienter (N = 658) med avansert klarcellet RCC, som tidligere var behandlet med minst én VEGF-reseptortyrosinkinasehemmer (VEGFR TKI), ble randomisert (1:1) til å få CABOMETYX (N = 330) eller everolimus (N = 328). Pasientene kunne tidligere ha fått andre behandlinger, inkludert cytokiner, og antistoffer rettet mot VEGF, programmert celledød protein 1 (PD-1)-reseptoren, eller dens ligander. Pasienter med behandlede hjernemetastaser var tillatt. Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble evaluert ved bruk av en blindet uavhengig radiologisk undersøkelseskomité, og primæranalysen ble utført på de første 375 randomiserte pasientene. Sekundære endepunkter for effekt var objektiv responsrate (ORR) og total overlevelse (OS). Tumorevalueringer ble utført hver 8. uke i de første 12 ukene, deretter hver 12. uke.

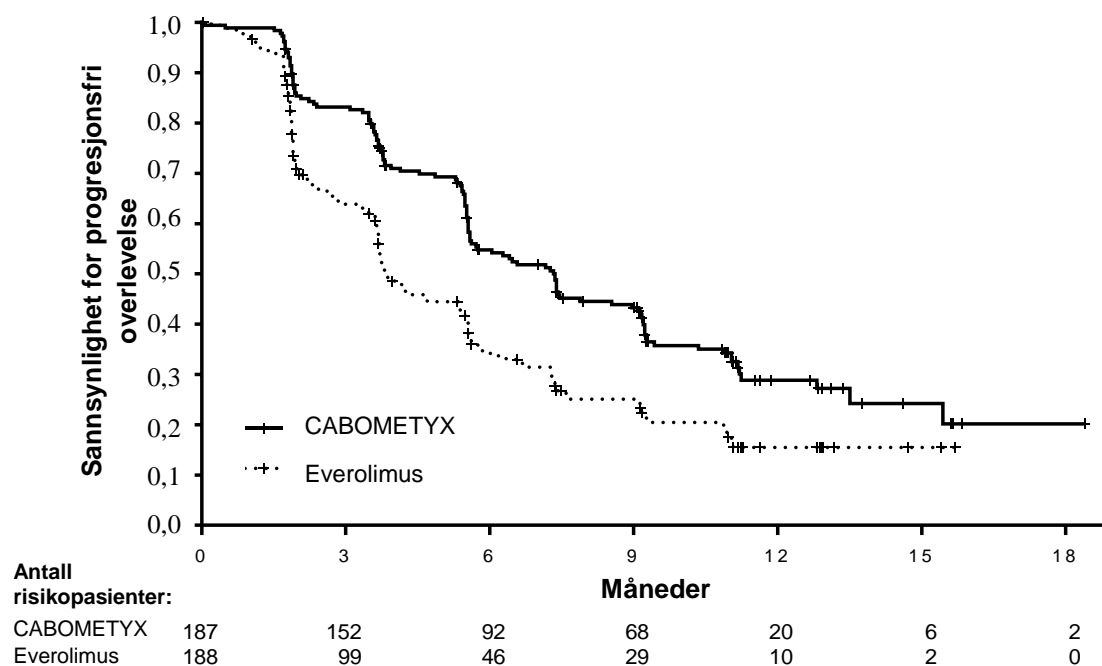
Demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline var tilsvarende mellom CABOMETYX- og everolimusgruppen. Flesteparten av pasientene var menn (75 %), med en median alder på 62 år. Syttién prosent (71 %) fikk kun én tidligere VEGFR TKI, 41 % av pasienter fikk sunitinib som deres eneste tidligere VEGFR TKI. Ifølge kriteriene fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center for prognostisk risikokategori, var 46 % gunstige (0 risikofaktorer), 42 % var middels (1 risikofaktor), og 13 % var dårlige (2 eller 3 risikofaktorer). Femtifire prosent (54 %) av pasientene hadde tre eller flere organer med metastatisk sykdom, inkludert lunge (63 %), lymfeknuter (62 %), lever (29 %) og ben (22 %). Median behandlingsvarighet var 7,6 måneder (område 0,3–20,5) for pasienter som fikk CABOMETYX og 4,4 måneder (område 0,21–18,9) for pasienter som fikk everolimus.

En statistisk signifikant forbedring av PFS ble påvist for CABOMETYX sammenlignet med everolimus (figur 1 og tabell 3). En planlagt interim OS-analyse ble utført på tidspunktet for PFS-analysen, og nådde ikke interimgrensen for statistisk signifikans (202 tilfeller, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). I en påfølgende ikke-planlagt interim analyse av OS, ble en statistisk signifikant forbedring påvist for pasienter randomisert til CABOMETYX sammenlignet med everolimus (320 tilfeller, median 21,4 måneder vs. 16,5 måneder; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; figur 2). Tilsvarende resultater for OS ble sett med en oppfølgingsanalyse (deskriptiv) ved 430 tilfeller.

Eksplorative analyser av PFS og OS hos «intention-to-treat» (ITT)-populasjonen har også vist konsekvente resultater i favør av CABOMETYX sammenlignet med everolimus på tvers av ulike undergrupper etter alder (< 65 vs. ≥ 65), kjønn, MSKCC-risikogruppe (gunstig, middels, dårlig), ECOG-funksjonsstatus (0 vs. 1), tid fra diagnostisering til randomisering (< 1 år vs. ≥ 1 år), MET-tumorstatus (høy vs. lav vs. ukjent), benmetastaser (fraværende vs. tilstedeværende), viscerale metastaser (fraværende vs. tilstedeværende), viscerale metastaser og benmetastaser (fraværende vs. tilstedeværende), antall tidligere VEGFR-TKI-behandlinger (1 vs. ≥ 2), varighet av første VEGFR-TKI-behandling (≤ 6 måneder vs. > 6 måneder).

Objektiv responsrate (ORR)-resultater er oppsummert i tabell 4.

Figur 1: Kaplan-Meier-urve for progresjonsfri overlevelse fra uavhengig radiologisk undersøkelseskomité hos pasienter med RCC etter tidligere vaskulær endotelvektstfaktor (VEGF)-rettet behandling (første 375 randomiserte pasienter) (METEOR)

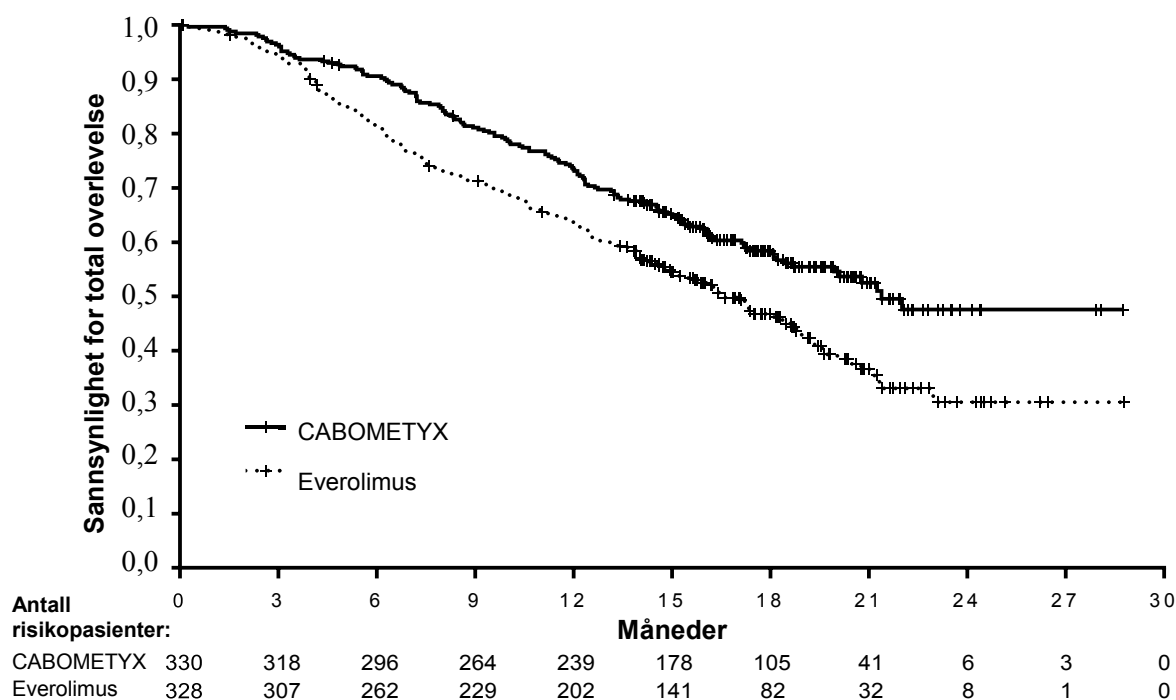


Tabell 3: Sammendrag av PFS-funn fra uavhengig radiologisk undersøkelseskomité hos pasienter med RCC etter tidligere vaskulær endotelvektstfaktor (VEGF)-rettet behandling (METEOR)

Endepunkt	Primær PFS-analysepopulasjon		ITT-populasjon	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Median PFS (95 % KI), måneder	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
HR (95 % KI), p-verdi ¹	0,58 (0,45, 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p < 0,0001	

¹ stratifisert log-rank test

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse hos pasienter med RCC etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling (METEOR)



Tabell 4: Sammendrag av resultater for objektiv responsrate (ORR) iht. uavhengig radiologisk undersøkelseskomité (IRC) og utprøvergjenomgang hos pasienter med RCC etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling

Endepunkt	Primæranalyse av ORR hos ITT-populasjon (IRC)		ORR iht. utprøvergjenomgang hos ITT-populasjon	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (kun partielle responser) (95 % KI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-verdi ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Partiell respons	17 %	3 %	24 %	4 %
Median tid til første respons, måneder (95 % KI)	1,91 (1,6, 11,0)	2,14 (1,9, 9,2)	1,91 (1,3, 9,8)	3,50 (1,8, 5,6)
Stabil sykdom som beste respons	65 %	62 %	63 %	63 %
Progressiv sykdom som beste respons	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ chi-kvadrattest

Kliniske data ved tidligere ubehandlet nyrecellekarsinom

Sikkerhet og effekt av CABOMETYX til behandling av tidligere ubehandlet nyrecellekarsinom ble vurdert i en randomisert, åpen multisenterstudie (CABOSUN). Pasienter (N = 157) med tidligere ubehandlet lokalavansert eller metastatisk klarcellet RCC ble randomisert (1:1) til å få CABOMETYX (N = 79) eller sunitinib (N = 78). Pasientene måtte ha sykdom med intermediær eller dårlig prognose som definert etter prognosegruppene til International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC).

Pasientene ble stratifisert etter IMDC-prognosegruppe og tilstedeværelse av skjelettmetastaser (ja/nei). Omtrent 75 % av pasientene hadde en nefrektomi forut for behandlingsstart.

For sykdom med intermediær prognose var én eller to av følgende risikofaktorer til stede, mens det ved dårlig prognose var tre eller flere faktorer til stede: tid fra RCC-diagnose til systemisk behandling < 1 år, Hgb < LLN, korrigert kalsium > ULN, KPS < 80 %, nøytrofilverdi > ULN og blodplateverdi > ULN.

Det primære endepunktet var PFS. Sekundære effektendepunkter var objektiv responsrate (ORR) og total overlevelse (OS). Tumorvalueringer ble utført hver 12. uke.

Demografi og sykdomsegenskaper ved baseline var lignende mellom CABOMETYX- og sunitinibgruppen. Flesteparten av pasientene var menn (78 %), med en median alder på 62 år. Pasientdistribusjon etter IMDC-prognosegrupper var 81 % intermediær (1-2 risikofaktorer) og 19 % dårlig (≥ 3 risikofaktorer). De fleste pasientene hadde ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1. 13 % hadde ECOG-funksjonsstatus på 2. 36 % av pasientene hadde skjelettmetastaser.

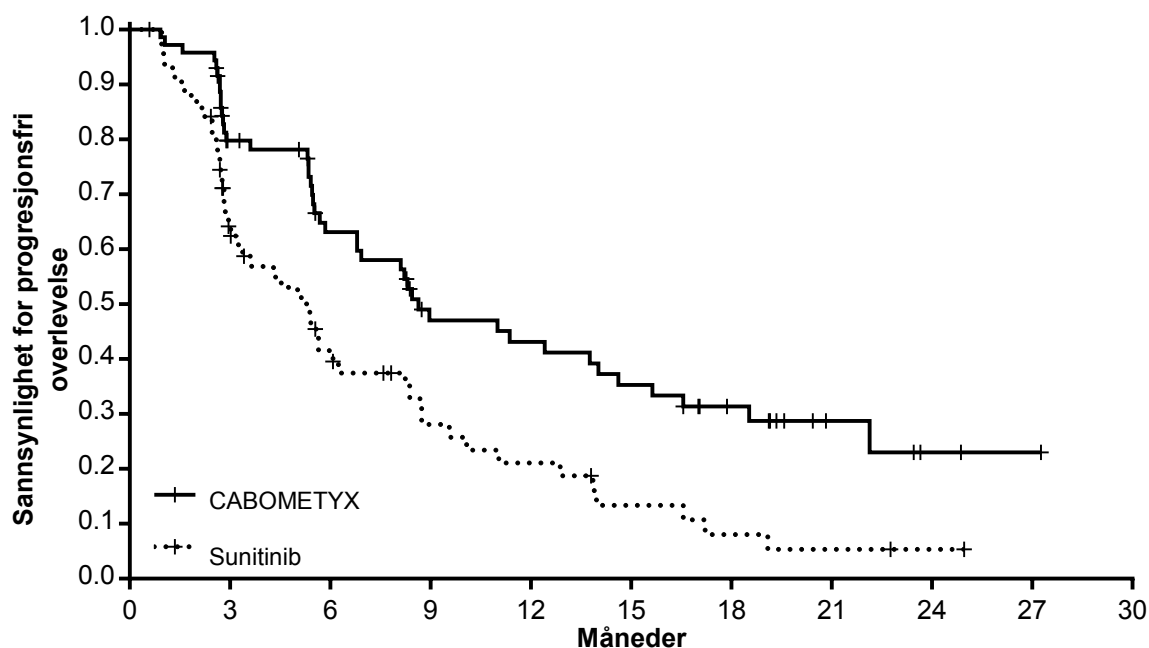
En statistisk signifikant forbedring av PFS ble påvist for CABOMETYX sammenlignet med sunitinib (figur 3 og tabell 5) ved retrospektiv vurdering av en blindet uavhengig radiologisk undersøkelseskomité (IRC). Resultatene fra den utprøverbestemte analysen og den IRC-bestemte analysen var sammenfallende.

Pasienter med både positiv og negativ MET-status viste en gunstig effekt av CABOMETYX sammenlignet med sunitinib. Pasienter med positiv MET-status hadde høyere aktivitet sammenlignet med pasienter med negativ MET-status (HR = 0,32 (0,16, 0,63) mot 0,67 (0,37, 1,23)).

Behandling med CABOMETYX var forbundet med en trend for lengre overlevelse sammenlignet med sunitinib (tabell 5). Studien hadde ikke statistisk styrke til OS-analysen og dataene er umodne.

Objektiv responsrate (ORR)-resultater er oppsummert i tabell 5.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse fra IRC hos behandlingsnaive pasienter med RCC



Antall risikopasienter:

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

Tabell 5: Effekteresultater hos behandlingsnaive pasienter med RCC (ITT-populasjon, CABOSUN)

	CABOMETYX (N = 79)	Sunitinib (N = 78)
Progresjonsfri overlevelse (PFS) fra IRC ^a		
Median PFS i måneder (95 % KI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95 % KI); stratifisert ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Tosidig log-rank p-verdi: stratifisert ^b	p = 0,0005	
Progresjonsfri overlevelse (PFS) fra utprøver		
Median PFS i måneder (95 % KI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95 % KI); stratifisert ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Tosidig log-rank p-verdi: stratifisert ^b	p = 0,0042	
Total overlevelse		
Median OS i måneder (95 % KI)	30,3 (14,6, IE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95 % KI); stratifisert ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Objektiv responsrate n (%) fra IRC		
Komplett respons	0	0
Partiell respons	16 (20)	7 (9)
ORR (kun partielle responser)	16 (20)	7 (9)
Stabil sykdom	43 (54)	30 (38)
Progressiv sykdom	14 (18)	23 (29)
Objektiv responsrate n (%) fra utprøver		
Komplett respons	1 (1)	0
Partiell respons	25 (32)	9 (12)
ORR (kun partielle responser)	26 (33)	9 (12)

Stabil sykdom	34 (43)	29 (37)
Progressiv sykdom	14 (18)	19 (24)

^a i henhold til EU-sensurering

^b Stratifiseringsfaktorer i henhold til IxRS omfatter IMDC-prognosekategorier (intermediær prognose, dårlig prognose og skjelettmetastase (ja, nei))

^c Estimert ved å bruke Cox proporsjonal hasardmodell justert med stratifiseringsfaktorer i henhold til IxRS. Hasardratio < 1 indikerer progresjonsfri overlevelse i favør av kabozantinib

Kliniske data ved hepatocellulært karsinom

Sikkerhet og effekt av CABOMETYX ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie (CELESTIAL). Pasienter (N = 707) med HCC som ikke egner seg for kurativ behandling, og som tidligere hadde fått sorafenib mot avansert sykdom, ble randomisert (2:1) for å få CABOMETYX (N = 470) eller placebo (N = 237). Pasienter kunne ha fått én annen tidligere systemisk behandling for avansert sykdom i tillegg til sorafenib. Randomisering ble stratifisert etter sykdomsetiologi (HBV [med eller uten HCV], HCV [uten HBV] eller annet), geografisk region (Asia, andre regioner) og etter tilstedeværelse av ekstrahepatisk spredning av sykdom og/eller makrovaskulære infiltrasjoner (Ja, Nei).

Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS). Sekundære effektendepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) som vurderes av utprøver ved hjelp av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1. Tumorvurderinger ble utført hver 8. uke. Pasientene fortsatte blindet studiebehandling etter radiologisk sykdomsprogresjon mens de opplevde klinisk fordel eller til det ble behov for påfølgende systemisk kreftbehandling eller lokal kreftbehandling rettet mot lever. Overgang fra placebo til kabozantinib var ikke tillatt i den blindede behandlingsfasen.

Demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline var tilsvarende mellom CABOMETYX og placeboarmene og er vist nedenfor for alle 707 randomiserte pasienter:

Mann: 82 %

Medianalder: 64 år

Hvite: 56 %, Asiater: 34 %

ECOG funksjonsstatus (PS) 0: 53 % eller ECOG PS 1: 47 %

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

Etiologi for HCC inkluderte 38 % hepatitt B-virus (HBV), 21 % hepatitt C-virus (HCV), 40 % andre (verken HBV eller HCV).

Tilstedeværelse av makroskopisk vaskulær infiltrasjon og/eller ekstrahepatisk tumorspredning: 78 %

Alfa-føtoprotein (AFP)-nivåer \geq 400 mikrog/l: 41 %

Lokoregional transarteriell embolisering eller prosedyrer for infusjon av kjemoterapi: 44 %

Strålebehandling før behandling med kabozantinib: 37 %

Median varighet av sorafenibbehandling: 5,32 måneder

72 % av pasientene hadde fått én og 28 % hadde fått 2 tidligere systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom.

En statistisk signifikant forbedring i total overlevelse (OS) ble påvist for CABOMETYX sammenlignet med placebo (tabell 6 og figur 4).

PFS- og ORR-resultater er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6: Effektresultater i HCC (ITT-populasjon, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N = 470)	Placebo (N = 237)
Total overlevelse		
Median OS (95 % KI), måneder	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
HR (95 % KI) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
p-verdi ¹	p = 0,0049	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)³		
Median PFS i måneder (95 % KI)	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
HR (95 % KI) ¹	0,44 (0,36, 0,52)	
p-verdi ¹	p < 0,0001	
Kaplan-Meier-estimer i prosent av pasienter som er hendelsesfrie etter 3 måneder		
% (95 % KI)	67,0 % (62,2 %, 71,3 %)	33,3 % (27,1 %, 39,7 %)
Objektiv responsrate n (%)³		
Komplett respons (KR)	0	0
Partiell respons (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (KR+PR))	18 (4)	1 (0,4)
p-verdi ^{1,4}	p = 0,0086	
Stabil sykdom	282 (60)	78 (33)
Progressiv sykdom	98 (21)	131 (55)

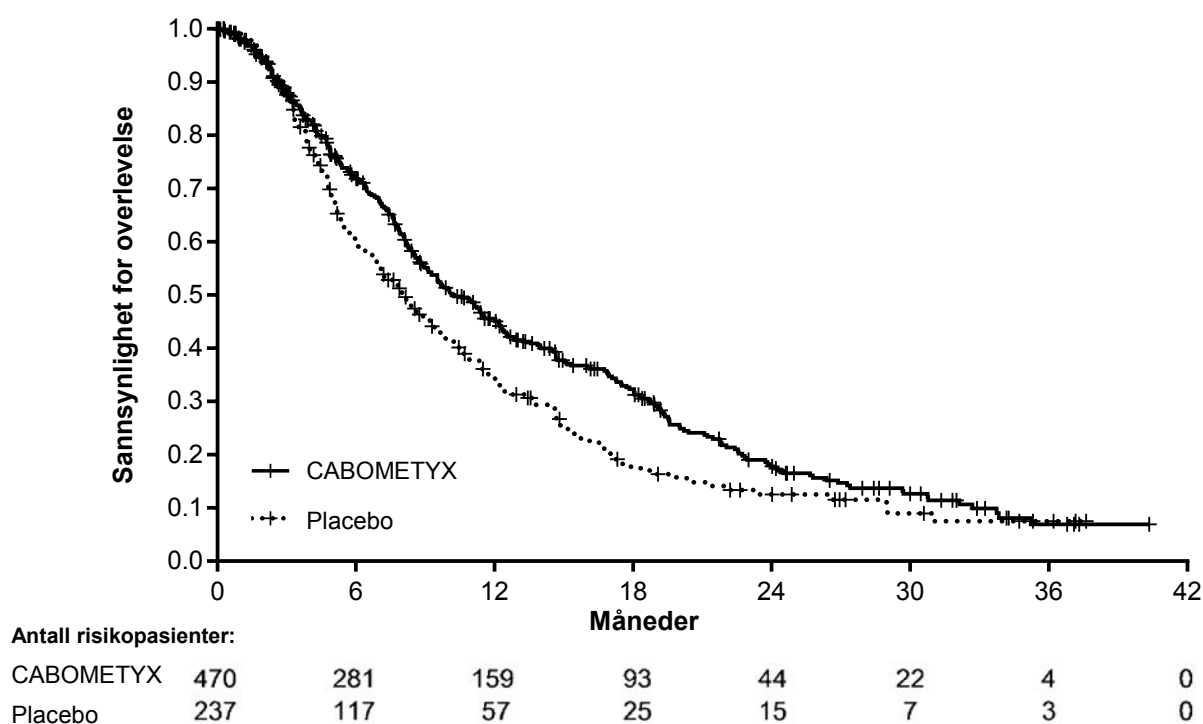
¹ 2-sidig stratifisert log-rank test med sykdomsetiologi (HBV [med eller uten HCV], HCV [uten HBV], eller andre), geografisk region (Asia, andre regioner), og tilstedeværelse av ekstrahepatisk spredning av sykdom og/eller makrovaskulær infiltrasjon (Ja, Nei) som stratifiseringsfaktorer (i henhold til IVRS-data)

² estimert ved å bruke Cox proporsjonal hasardmodell

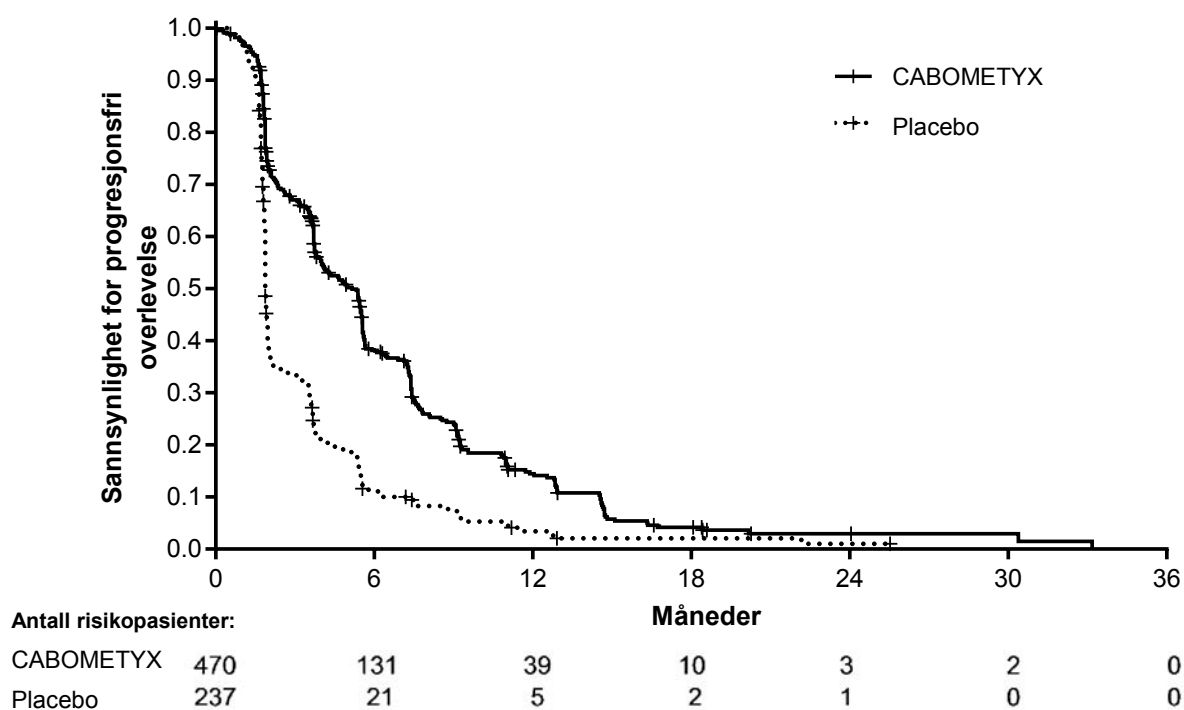
³ som vurdert av utprøver i henhold til RECIST 1.1

⁴ stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test

Figur 4: Kaplan-Meier-krve for progresjonsfri overlevelse (CELESTIAL)



Figur 5: Kaplan-Meier-krve for progresjonsfri overlevelse (CELESTIAL)



Forekomsten av systemisk, ikke-protokoll, kreftbehandling (NPACT) uten stråling og lokalt rettet mot lever var 26 % i kabozantinibarmen og 33 % i placeboarmen. Individuer som fikk disse behandlingene måtte avbryte studiebehandlingen. En eksplorativ OS-analyse som korrigererte for bruken av NPACT støttet den primære analysen: HR, justert for stratifiseringsfaktorer (i henhold til IxRS), var 0,66 (95 % KI: 0,52, 0,84; stratifisert log-rank p-verdi = 0,0005). Kaplan-Meier-estimatene for median varighet av

OS var 11,1 måneder i kabozantinibarmen mot 6,9 måneder i placeboarmen, en estimert 4,2-måneders forskjell i median.

Ikke-sykdomsspesifikk livskvalitet (QoL) ble vurdert ved hjelp av EuroQoL EQ-5D-5L. En negativ effekt av Cabometyx versus placebo på EQ-5D- "utility index score" ble observert i løpet av de første ukene av behandlingen. Kun begrensede QoL-data er tilgjengelige etter denne perioden.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med CABOMETYX i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av hepatocellulært karsinom, og nyre- og nyrebekkenkarsinom (ekskludert nefroblastom, nefroblastomotose, klarcellet sarkom, mesoblastisk nefrom, medullært nyrecellekarsinom og rhabdoid tumor i nyrene) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av kabozantinib oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av kabozantinib 3 til 4 timer etter dosering. Tidsprofiler for plasmakonsentrasjon viser en andre absorpsjonstopp ca. 24 timer etter administrering, hvilket antyder at kabozantinib kan gjennomgå enterohepatisk resirkulasjon.

Gjentatt daglig dosering av 140 mg kabozantinib i 19 dager, førte til en kabozantinib-akkumulasjon på ca. 4 til 5 ganger gjennomsnittet (basert på AUC) sammenlignet med en enkeltdose, og steady state-konsentrasjonen var oppnådd rundt dag 15.

Et fettrikt måltid økte C_{max} - og AUC-verdiene moderat (henholdsvis 41 % og 57 %) i forhold til hos friske forsøkspersoner som fikk en enkeltdose på 140 mg kabozantinib under fastende forhold. Det finnes ingen informasjon om den nøyaktige effekten av mat ved inntak én time etter administrasjon av kabozantinib.

Bioekvivalens kan ikke påvises mellom kapsel- og tablettformuleringer av kabozantinib etter en enkeltdose på 140 mg hos friske forsøkspersoner. Det ble observert 19 % økning av C_{max} for tablettformuleringen (CABOMETYX) sammenlignet med kapselformuleringen (COMETRIQ). En forskjell i AUC på under 10 % ble observert mellom tablettformulering (CABOMETYX) og kapselformulering (COMETRIQ) av kabozantinib.

Distribusjon

Kabozantinib er sterkt proteinbundet *in vitro* i humant plasma ($\geq 99,7$ %). Basert på den populasjonsfarmakokinetiske (PK)-modellen er distribusjonsvolumet i det sentrale kompartiment (V_c/F) estimert til 212 l. Proteinbinding ble ikke endret hos personer med lett eller moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Biotransformasjon

Kabozantinib ble metabolisert *in vivo*. Fire metabolitter var tilstede i plasma ved eksponeringer (AUC) på over 10 % av opprinnelig: XL184-N-oksidi, XL184-amidspaltningprodukt, XL184-monohydroksysulfat, og 6-desmetyl-amidspaltningprodukt. To ikke-konjugerte metabolitter (XL184-N-oksidi og XL184-amidspaltningprodukt), som besitter < 1 % av den målrettede kinasehemmingspotensen til modersubstansen kabozantinib, representerer hver < 10 % av den totale legemiddelrelaterte plasmaeksponeringen.

Kabozantinib er et substrat for CYP3A4-metabolisme *in vitro*, som et nøytraliserende antistoff til CYP3A4 N-oksidi med > 80 % i en NADPH-katalysert human levermikrosomal (HLM)-inkubasjon. Nøytraliserende antistoffer mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 hadde derimot ingen effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter. Et nøytraliserende

antistoff mot CYP2C9 viste en minimal effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter (dvs. < 20 % reduksjon).

Eliminasjon

I en populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse av kabozantinib med data samlet inn fra 1883 pasienter og 140 friske forsøkspersoner etter peroral administrasjon av en rekke doser, fra 20 til 140 mg, var den terminale halveringstiden av kabozantinib i plasma ca. 110 timer. Gjennomsnittlig clearance (CL/F) ved stabil tilstand ble anslått å være 2,48 l/time. Innen en 48-dagers innsamlingsperiode etter en enkeltdose av ¹⁴C-kabozantinib hos friske forsøkspersoner, ble ca. 81 % av total administrert radioaktivitet gjenfunnet med 54 % i feces og 27 % i urin.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie på nedsatt nyrefunksjon utført med en enkeltdose av kabozantinib på 60 mg, var forholdene mellom geometrisk LS-gjennomsnitt for kabozantinib i plasma, C_{max} og AUC_{0-inf}, 19 % og 30 % høyere hos forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon (90 % KI for C_{max} 91,60 % til 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % til 171,26 %) og 2 % og 6–7 % høyere (90 % KI for C_{max} 78,64 % til 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % til 140,11 %), hos forsøkspersoner med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt studert.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en integrert populasjonsfarmakokinetisk analyse av kabozantinib hos friske forsøkspersoner og kreftpasienter (inkludert HCC), ble ingen klinisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig eksponering for kabozantinib i plasma observert mellom forsøkspersoner med normal leverfunksjon (n = 1425) og lett nedsatt leverfunksjon. Det er begrensede data hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (n = 15) i henhold til kriteriene til NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). Farmakokinetikken til kabozantinib hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt evaluert.

Etnisk bakgrunn

En populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse fant ikke klinisk relevante forskjeller i PK for kabozantinib basert på etnisk bakgrunn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke er observert i kliniske studier, men sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig klinisk betydning, var som følger:

Målorganer for toksisitet i toksisitetsstudier ved gjentatte doseringer med opptil 6 måneders varighet hos rotter og hunder var GI-traktus, benmarg, lymfevev, nyre, binyre, og vev i reproduksjonskanalen. NOAEL (no observed adverse effect level) for disse resultatene var under humane kliniske eksponeringsnivåer ved beregnet terapeutisk dose.

Kabozantinib har ikke vist mutagent eller klastogent potensiale i et standardbatteri av gentoksisitetsanalyser. Kabozantinibs karsinogene potensiale har blitt evaluert i to arter: rasH2-transgene mus og Sprague-Dawley-rotter. I den toårige karsinogenitetsstudien med rotter besto de kabozantinib-relaterte neoplastiske funnene av en økt forekomst av benignt feokromocytom. Dette forekom alene eller sammen med malignt feokromocytom/komplekst malignt feokromocytom i binyremargen hos begge kjønn ved eksponering godt under tilsiktet human eksponering. Den kliniske relevansen av de observerte neoplastiske lesjonene hos rotter er usikker, men trolig lav. Kabozantinib var ikke karsinogen i rasH2-modellen hos mus ved en noe høyere eksponering enn den beregnede terapeutiske dose hos mennesker.

Fertilitetsstudier på rotter har vist redusert fertilitet hos hann- og hunndyr. Hypospermatogenese ble også observert hos hannhunder ved eksponeringsnivåer under humane kliniske eksponeringsnivåer ved beregnet terapeutisk dose.

Embryoføtale utviklingsstudier ble utført hos rotter og kaniner. Hos rotter forårsaket kabozantinib postimplantasjonstap, føtalt ødem, gane-/leppespalte, dermal aplasi og bøyd eller rudimentær hale. Hos kaniner førte kabozantinib til føtale bløtvevsendringer (reduert miltstørrelse, liten eller manglende mellomliggende lungelapp) og økt føtal forekomst av totale misdannelser. NOAEL for embryo-føtal toksisitet og teratogene funn var lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for mennesker ved beregnet terapeutisk dose.

Unge rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon > 2 år) som fikk administrert kabozantinib, viste økte WBC-parametre, redusert hematopoiese, pubertale/umodne kjønnsorganer hos hunndyr (uten forsinket skjedeåpning), tannabnormiteter, redusert benmineralinnhold og -tetthet, leverpigmentering og lymfoid hyperplasi. Funn i livmor/eggstokker og redusert hematopoiese var tilsynelatende forbigående, mens effekter på benparametre og leverpigmentering var vedvarende. Evaluering av unge rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon < 2 år) viste lignende behandlingsrelaterte funn, men med tilsynelatende høyere følsomhet for kabozantinib-relatert toksisitet ved sammenlignbare dosenivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettens innhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Vannfri laktose

Hydroksypropylcellulose

Krysskarmellosenatrium

Kolloidal vannfri silika

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose 2910

Titandioksid (E171)

Triacetin

Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE-gjennomtrykksblistere med bakstykke av aluminiumsfolie, inneholdende 7 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder fire blistere med 28 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-boks med barnesikret polypropylenkork og tre beholdere med tørkemiddel av silikagel. Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

CABOMETRYX 20 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANCE

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CABOMETYX 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 40 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CABOMETYX 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 60 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CABOMETYX 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1136/002

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 40 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1136/004

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 60 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1136/006

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

CABOMETRYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
CABOMETRYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
CABOMETRYX 60 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CABOMETRYX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CABOMETRYX
3. Hvordan du bruker CABOMETRYX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CABOMETRYX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CABOMETRYX er og hva det brukes mot

Hva CABOMETRYX er

CABOMETRYX er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet kabozantinib.

Det brukes til å behandle:

- avanserte stadier av en type nyrekreft kalt nyrecellekarsinom
- leverkreft hos voksne som tidligere har blitt behandlet med en spesifikk kreftmedisin (sorafenib)

Hvordan CABOMETRYX virker

CABOMETRYX blokkerer virkningen av proteiner kalt reseptortyrosinkinase (RTK), som er involvert i veksten av celler og utviklingen av nye blodkar som forsyner dem. Disse proteinene kan forekomme i store mengder i kreftceller, og ved å blokkere virkningen deres kan CABOMETRYX bremse veksten av svulsten og bidra til å stanse blodtilførselen som kreften trenger.

2. Hva du må vite før du bruker CABOMETRYX

Bruk ikke CABOMETRYX

- dersom du er allergisk overfor kabozantinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker CABOMETRYX dersom du:

- har høyt blodtrykk
- har diaré

- nylig har opplevd betydelig blødning
- har hatt en operasjon i løpet av den siste måneden (eller hvis et kirurgisk inngrep er planlagt), inkludert tannbehandling
- har inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, divertikulitt eller blindtarmsbetennelse)
- nylig har hatt blodpropp i beinet, hjerneslag eller hjerteinfarkt
- har lever- eller nyresykdom

Informér legen din hvis noe av dette gjelder deg. Du kan trenge behandling, eller legen kan velge å endre dosen med CABOMETYX eller stoppe behandlingen. Se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger".

Barn og ungdom

CABOMETYX anbefales ikke til barn eller ungdom. Effekten av CABOMETYX hos personer under 18 år er ikke kjent.

Andre legemidler og CABOMETYX

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi CABOMETYX kan påvirke måten andre legemidler virker på. Enkelte legemidler kan også påvirke måten CABOMETYX virker på. Dette kan føre til at legen må endre dosen du tar. Fortell legen din om alle legemidlene du bruker, men spesielt hvis du bruker følgende:

- Legemidler mot soppinfeksjoner, for eksempel itraconazol, ketokonazol og posakonazol
- Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (antibiotika), som erytromycin, klaritromycin og rifampicin
- Allergimedisin, som feksofenadin og ranolazin
- Legemidler som brukes til å behandle epilepsi eller krampeanfall, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital
- Naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), noen ganger brukt for å behandle depresjon eller depresjonsrelaterte tilstander, som angst
- Legemidler som brukes for å fortynne blodet, som warfarin
- Legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller andre hjerteforstyrrelser, som aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, talinolol og tolvaptan
- Legemidler som brukes til å behandle diabetes, som saksagliptin og sitagliptin
- Legemidler som brukes til å behandle urinsyregikt, som kolkisin
- Legemidler som brukes til å behandle hiv eller aids som efavirenz, ritonavir, maraviroc og emtricitabin
- Legemidler som brukes å forhindre transplantatavstøtning (ciklosporin) og ciklosporin-baserte behandlinger ved revmatoid artritt og psoriasis

Oral prevensjon (p-piller)

Hvis du tar CABOMETYX samtidig med oral prevensjon (tas via munnen), kan det gjøre prevensjonen ineffektiv. Du bør derfor også bruke barriereprevensjon (f.eks. kondom eller pessar) når du bruker CABOMETYX, og i minst fire måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Inntak av CABOMETYX sammen med mat

Du skal ikke ta CABOMETYX sammen med mat. Du bør ikke spise i minst to timer før du tar CABOMETYX og i minst én time etter inntak av legemidlet. Unngå inntak av grapefruktholdige produkter så lenge du bruker dette legemidlet, da de kan øke nivåene av CABOMETYX i blodet.

Graviditet, amming og fertilitet

Unngå å bli gravid under behandling med CABOMETYX. Hvis du eller partneren din kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst fire måneder etter at

behandlingen er avsluttet. Rådfør deg med lege angående sikre prevensjonsmetoder under behandling med CABOMETYX (se også under «Andre legemidler og CABOMETYX» over).

Kontakt lege hvis du eller partneren din blir gravid eller planlegger å bli gravid mens du får behandling med CABOMETYX.

Rådfør deg med lege FØR du tar CABOMETYX hvis du eller partneren din vurderer eller planlegger å få barn når behandlingen er avsluttet. Det er en mulighet for at fertiliteten kan påvirkes av behandlingen med CABOMETYX.

Kvinner som tar CABOMETYX skal ikke amme under behandling, og i minst fire måneder etter at behandlingen er avsluttet. Kabozantinib, og/eller dets metabolitter, kan skilles ut i morsmelken og være skadelig for barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner. Vær oppmerksom på at behandling med CABOMETYX kan gjøre deg trett eller svak, og kan svekke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

CABOMETYX inneholder laktose

CABOMETYX inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte lege før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker CABOMETYX

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du bør fortsette å ta dette legemidlet inntil legen bestemmer at behandlingen skal avsluttes. Hvis du får alvorlige bivirkninger, kan legen velge å endre dosen eller stoppe behandlingen tidligere enn opprinnelig planlagt. Legen vil fortelle deg dersom dosen din må justeres.

CABOMETYX skal tas én gang daglig. Den vanlige dosen er 60 mg, men legen vil avgjøre hvilken dose som er riktig for deg.

CABOMETYX skal **ikke** tas sammen med mat. Du bør ikke spise noe i minst to timer før du tar CABOMETYX og i minst én time etter inntak av legemidlet. Svelg tablettene med et fullt glass vann. Tablettene må ikke knuses.

Dersom du tar for mye av CABOMETYX

Kontakt umiddelbart lege eller dra til sykehus hvis du har fått i deg for mye CABOMETYX. Ta med deg tablettene og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta CABOMETYX

- Hvis det er minst 12 timer til du skal ta den neste dosen, skal du ta den glemte dosen så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig tid.
- Hvis det er under 12 timer til du skal ta den neste dosen, skal du ikke ta den glemte dosen. Ta neste dose til vanlig tid.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Hvis du får bivirkninger, kan legen be deg om å ta CABOMETYX med en lavere dose. Legen kan også foreskrive andre legemidler for å hjelpe deg med å kontrollere bivirkningene.

Fortell legen umiddelbart hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger – du kan trenge akutt medisinsk behandling:

- Symptomer som inkluderer magesmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse eller feber. Disse kan være tegn på en mage-tarm perforasjon, et hull som utvikles i magesekken eller tarmen og som kan være livstruende.
- Alvorlig eller ukontrollerbar blødning med symptomer som blodtilblandet oppkast, svart avføring, blodig urin, hodepine eller at du hoster opp blod.
- Hevelse, smerter i hender og føtter eller kortpustethet.
- Et sår som ikke gror.
- Krampeanfoll, hodepine, forvirring eller konsentrasjonsproblemer. Dette kan være tegn på en tilstand som kalles reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS). RPLS er sjelden (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer).
- Føle seg døsig, forvirret eller tap av bevissthet. Dette kan skyldes leverproblemer.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Mageproblemer, inkludert diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse, fordøyelsesproblemer, magesmerter
- Blemmer, smerter i håndflater eller fotsåler, utslett eller rødhet i huden
- Nedsatt appetitt, vekttap, endret smakssans
- Tretthet (fatigue), svakhet, hodepine, svimmelhet
- Økt blodtrykk (hypertensjon)
- Lavt antall røde blodceller (anemi)
- Rødhet, hevelse eller smerter i munnen eller svelget, problemer med å snakke, heshet, hoste
- Endringer i blodprøver brukt for å kontrollere allmennhelsen og funksjonen til organene dine (inkludert lever og nyre), lave nivåer av elektrolytter (som magnesium eller kalium)
- Kortpustethet
- Redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen, symptomer kan inkludere: tretthet, vektøkning, forstoppelse, kuldefølelse og tørr hud
- Hevelse i ben og armer

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Abscess (oppsamling av puss, med hevelse og betennelse)
- Dehydrering
- Øresus
- Blodpropper i blodårene (vener og arterier) og lungene
- Lavt nivå av blodplater og hvite blodceller
- Lavt nivå av albumin i blodet
- Økt eller nedsatt blodsukknivå
- Nedsatt nivå av kalsium, natrium og fosfat i blodet
- Økning av bilirubinnivået i blodet (som kan føre til gulsott/gulfarging av huden eller øynene)
- Økning av amylasenivået i blodet
- Økning av lipasenivået i blodet
- Økning av kolesterolnivået i blodet
- Nummenhet, prikking, brennende følelse eller smerter i hender og føtter
- En smertefull rift eller unormal forbindelse i vevet i kroppen din

- Gastroøsofageal reflukssykdom (oppstøt av magesyre)
- Hemoroider
- Munntørrhet og smerter i munnen
- Føle seg døsig, forvirret eller tap av bevissthet på grunn av leverproblemer
- Tørr hud, kraftig kløe i huden, akne
- Hårtap (alopesi), endring i hårfargen
- Smerter i armer, bein og ledd, muskelkramper
- Protein i urinen (påvist ved test)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Krampeanfoll
- Lavt nivå av en type hvite blodceller (lymfocytter)
- En brennende eller stikkende følelse i tungen
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Redusert utskillelse av galle fra leveren
- Skade i kjevebeinet
- Økt nivå av triglyserider i blodet
- Sårkomplikasjoner

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- Slag
- Hjerteinfarkt

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CABOMETYX

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, boksetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CABOMETYX

Virkestoff er kabozantinib.

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tablett: Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter: Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 40 mg kabozantinib.

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter: Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 60 mg kabozantinib.

Andre innholdsstoffer er:

- **Tablettens innhold:** mikrokrystallinsk cellulose, vannfri laktose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat (se avsnitt 2 for laktoseinnhold).
- **Filmdrasjering:** hypromellose 2910, titandioksid (E171), triacetin, gult jernoksid (E172).

Hvordan CABOMETYX ser ut og innholdet i pakningen

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter er gule, runde uten delestrek, og merket med "XL" på den ene siden og "20" på den andre siden.

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter er gule, trekantede uten delestrek, og merket med "XL" på den ene siden og "40" på den andre siden.

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale uten delestrek, og merket med "XL" på den ene siden og "60" på den andre siden.

CABOMETYX-tabletter leveres i pakninger på enten fire blistre med 7 tabletter i hver (totalt 28), eller én plastboks med 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

Tilvirker

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίουσ 63 Αλιμος
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
Frankrike
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

Lietuva

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.