

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Die Hartkapseln sind grau und tragen den Aufdruck „XL184 20 mg“ in Schwarz auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel enthält ein weißes bis fast weißes Pulver.

Die Hartkapseln sind orange und tragen den Aufdruck „XL184 80 mg“ in Schwarz auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel enthält ein weißes bis fast weißes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren *rearranged during transfection* (RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen im Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit COMETRIQ sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs Erfahrung hat.

#### Dosierung

COMETRIQ (Cabozantinib) Kapseln und CABOMETYX (Cabozantinib) Tabletten sind nicht bioäquivalent und sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis COMETRIQ beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und drei graue 20-mg-Kapseln. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Es ist damit zu rechnen, dass die Mehrzahl der mit COMETRIQ behandelten Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisenkung und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt. Die Patienten müssen deshalb in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Beherrschung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der COMETRIQ-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Wenn eine Reduzierung der Dosis notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 100 mg täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und eine graue 20-mg-Kapsel, und danach auf 60 mg täglich, eingenommen als drei graue 20-mg-Kapseln.

Dosisunterbrechungen werden zur Beherrschung von Toxizitäten des Grades 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten des Grades 2 empfohlen.

Dosisreduktionen werden bei Ereignissen empfohlen, die im Fall ihres Fortbestehens zu einem schwerwiegenden oder nicht tolerierbaren Zustand führen würden.

Da die meisten Ereignisse zu einem frühen Zeitpunkt im Behandlungsverlauf auftreten können, muss der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind. Ereignisse, die generell frühzeitig auftreten, sind Hypokalzämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES) sowie gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schmerzen im Mund, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Das Auftreten einiger schwerwiegender Nebenwirkungen (wie beispielsweise einer GI Fistel) hängt möglicherweise von der kumulativen Dosis ab und tritt später im Verlauf der Behandlung auf.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, soll die versäumte Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur Einnahme der nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt.

#### Begleitarzneimittel

Begleitarzneimittel, bei denen es sich um starke CYP3A4-Inhibitoren handelt, sind mit Vorsicht anzuwenden. Die begleitende Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Wahl eines alternativen Begleitarzneimittels ohne oder mit einem nur sehr geringen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen. Bei Personen ab 75 Jahren wurde allerdings eine Tendenz zu einer höheren Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) beobachtet.

#### Ethnie

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit der Anwendung von Cabozantinib bei nicht weißhütigen Patienten vor.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Cabozantinib sollte bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe bisher nicht erwiesen sind.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die empfohlene Dosis Cabozantinib 60 mg einmal täglich. Eine engmaschige Überwachung der Sicherheitsparameter wird bei diesen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2), da eine Anpassung oder Unterbrechung der Dosis notwendig sein kann. Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe bisher nicht erwiesen sind.

#### Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Über die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nur begrenzte Daten vor. Daher können keine spezifischen Dosisempfehlungen gegeben werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

COMETRIQ ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen im Ganzen geschluckt und nicht geöffnet werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von COMETRIQ nichts zu essen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In der zulassungsrelevanten klinischen Studie kam es bei 79 % bzw. 72 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten zu Dosisenkungen bzw. Dosisunterbrechungen. Bei 41 % der Patienten waren zwei Dosisenkungen erforderlich. Der mediane Zeitraum bis zur ersten Dosisenkung betrug 43 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 33 Tage. Daher wird in den ersten acht Wochen der Behandlung eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Hepatotoxizität

Abnorme Leberfunktionstests (Anstieg der Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat Aminotransferase [AST] und des Bilirubins) wurden häufig bei mit Cabozantinib behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Cabozantinib Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchzuführen und während der Behandlung streng zu überwachen. Bei Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen, die mit der Behandlung mit Cabozantinib assoziiert werden (d. h. für die keine alternativen Ursachen vorliegen), sollten die Empfehlungen zur Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung in Abschnitt 4.2 befolgt werden.

#### Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse

Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal mit tödlichem Verlauf, sowie intraabdominale Abszesse beobachtet. Patienten, bei denen vor kurzem eine Radiotherapie durchgeführt wurde, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis oder Divertikulitis) leiden, bei denen der Tumor die Luftröhre, Bronchien oder Speiseröhre infiltriert hat, die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen) oder die unter Komplikationen einer vorausgegangenen Radiotherapie der Brusthöhle (einschließlich des Mediastinums) leiden, sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln überwacht werden. Bei Auftreten von Mukositis nach dem Beginn der Therapie sollten nicht-GI Fisteln gegebenenfalls ausgeschlossen werden. Cabozantinib sollte bei Patienten mit GI Perforation oder einer GI oder nicht-GI Fistel abgesetzt werden.

#### Thromboembolische Ereignisse

Unter Cabozantinib wurden venöse Thromboembolien, inklusive Lungenembolie, und arterielle Thromboembolien, manchmal tödlich, beobachtet. Cabozantinib sollte daher bei Patienten mit einem Risiko für Thromboembolien oder entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, die einen akuten Herzinfarkt oder eine andere klinisch signifikante arterielle thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.

### Blutungen

Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten mit Anzeichen für einen Tumorbefall der Luftröhre oder Bronchien oder einer Vorgeschichte mit Hämoptyse vor Einleitung der Behandlung sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten mit schweren Blutungen oder vor kurzem aufgetretener Hämoptyse soll Cabozantinib nicht angewendet werden.

### Aneurysmen und Arteriendissektion

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektion begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Cabozantinib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

### Gastrointestinale Störungen

Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis/Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Antidiarrhoika oder Antazida eingeleitet werden, um Dehydratation, Elektrolytstörungen und Gewichtsverlust zu vermeiden. Eine Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wieder auftretenden signifikanten gastrointestinalen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Wundheilungsstörungen

Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff, inklusive zahnärztlicher Eingriffe oder Operationen, beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation sollte sich auf die klinische Beurteilung einer angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.

### Hypertonie

Unter Cabozantinib wurde Hypertonie, einschließlich hypertensive Krise, beobachtet. Der Blutdruck sollte vor Beginn der Behandlung gut eingestellt sein. Nach Beginn der Behandlung mit Cabozantinib sollte der Blutdruck frühzeitig und regelmäßig überwacht und bei Bedarf mit einer geeigneten blutdrucksenkenden Therapie behandelt werden. Wenn die Hypertonie trotz antihypertensiver Therapie fortbesteht, sollte die Behandlung mit Cabozantinib unterbrochen werden, bis der Blutdruck unter Kontrolle ist. Danach kann die Behandlung mit Cabozantinib in einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Bei schwerer Hypertonie, die trotz Antihypertensiva-Therapie und Reduktion der Cabozantinib-Dosis fortbesteht, sollte Cabozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.

### Osteonekrose

Unter Cabozantinib wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Cabozantinib-Behandlung soll eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. Vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen oder geplanten zahnärztlichen Operationen soll die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie z.B. Bisphosphonate. Bei Auftreten einer Kieferosteonekrose muss Cabozantinib abgesetzt werden.

### Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES) beobachtet. Bei Auftreten eines schweren PPES sollte eine Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie in Erwägung gezogen werden. Sobald das PPES auf Grad 1 abgeklungen ist, sollte die Cabozantinib-Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

### Proteinurie

Unter Cabozantinib wurde Proteinurie beobachtet. Der Urin sollte während der Cabozantinib-Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom entwickeln, sollte Cabozantinib abgesetzt werden.

### Posteriores reversibles Enzephalopathie -Syndrom (PRES)

Das Auftreten eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit Symptomen, die auf ein PRES hinweisen, einschließlich Krampfanfällen, Kopfschmerzen, visuellen Störungen, Verwirrung oder veränderter Mentalfunktion, in Betracht gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit PRES abgesetzt werden.

### Verlängerung des QT-Intervalls

Cabozantinib sollte bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte bei Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt werden oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist während der Behandlung eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen. Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren, die zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen können, sollte mit Vorsicht erfolgen.

### CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol führte zu einem Anstieg des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Deshalb sollte die Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren mit Cabozantinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

### P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assaysystem mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten. Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb vor der Anwendung eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Einnahme von Cabozantinib gewarnt werden.

### MRP2-Inhibitoren

Die Gabe von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentration führen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von MRP2-Inhibitoren (wie z. B. Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin) mit Vorsicht erfolgen.

### Sonstige Bestandteile

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Effekte anderer Arzneimittel auf Cabozantinib

#### *CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren*

Die Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol (400 mg täglich über 27 Tage) an gesunde Probanden senkte die Cabozantinib-Clearance (um 29 %) und erhöhte die Cabozantinib-Plasmaexposition

(AUC) nach einer Einzeldosis um 38 %. Deshalb muss bei der gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft) vorsichtig vorgegangen werden.

Die Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 31 Tage) an gesunde Probanden erhöhte die Cabozantinib-Clearance (4,3-fach) und senkte die Cabozantinib-Exposition im Plasma (AUC) nach Gabe einer Einzeldosis um 77 %. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzlichen Präparaten mit Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte deshalb vermieden werden.

#### *Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts*

Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpenhemmers (PPI) Esomeprazol (40 mg täglich über 6 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 100 mg Cabozantinib bei gesunden freiwilligen Probanden führte zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC). Eine Dosisanpassung ist daher nicht angezeigt, wenn Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts (wie z. B. PPI, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Antazida) gleichzeitig mit Cabozantinib angewendet werden.

#### *MRP2-Inhibitoren*

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Cabozantinib ein Substrat von MRP2 ist. Daher kann die Anwendung von MRP2-Inhibitoren zu Anstiegen der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen.

#### *Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen*

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen wie Colestyramin und Cholestagel können zu Wechselwirkungen mit Cabozantinib führen und die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, sodass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Bedeutung dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt.

#### Effekte von Cabozantinib auf andere Arzneimittel

Die Wirkung von Cabozantinib auf die Pharmakokinetik von kontrazeptiven Steroiden wurde nicht untersucht. Da nicht gewährleistet werden kann, dass die kontrazeptive Wirkung unbeeinflusst bleibt, wird die Anwendung einer zusätzlichen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, empfohlen.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib (siehe Abschnitt 5.2) ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (International Normalized Ratio)-Werte kontrolliert werden.

#### *P-Glykoprotein-Substrate*

In einem bidirektionalen Assaysystem mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor (IC<sub>50</sub> = 7,0 µM), aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten. Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb vor der Einnahme eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Anwendung von Cabozantinib gewarnt werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Cabozantinib eine Schwangerschaft vermeiden müssen. Partnerinnen von männlichen Patienten, die mit Cabozantinib behandelt werden, müssen ebenfalls eine Schwangerschaft verhüten. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Da orale Kontrazeptiva wahrscheinlich nicht ausreichend sicher wirksam sind, sollten sie zusammen mit einer

anderen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Studien über die Anwendung von Cabozantinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben embryo-fetale und teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Cabozantinib sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Cabozantinib erforderlich macht.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cabozantinib und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

#### Fertilität

Über die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage von präklinischen Studienergebnissen ist eine Beeinträchtigung der Fertilität von Mann und Frau durch die Behandlung mit Cabozantinib wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.3). Sowohl Männern als auch Frauen sollte eine genetische Beratung empfohlen werden. Vor der Behandlung ist eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cabozantinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Cabozantinib ist mit Nebenwirkungen wie Erschöpfung und Schwäche assoziiert. Daher wird beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung mit Cabozantinib sind Lungenentzündung, Schleimhautentzündung, Hypokalzämie, Dysphagie, Dehydratation, Lungenembolie und Hypertonie. Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mindestens 20 % der Patienten auftraten) umfassten Diarrhö, PPES, Gewichtsabnahme, Appetitverlust, Übelkeit, Müdigkeit, Dysgeusie, farbliche Veränderungen der Haare, Hypertonie, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen, Schleimhautentzündung, Asthenie und Dysphonie.

Die häufigsten Laborwertanomalien waren erhöhte Werte der Aspartataminotransferase (AST), der Alaninaminotransferase (ALT) und der alkalischen Phosphatase (ALP) sowie Lymphopenie, Hypokalzämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypophosphatämie, Hyperbilirubinämie, Hypomagnesiämie und Hypokaliämie.

#### Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.



**Tabelle 1: Unter der Behandlung mit Cabozantinib berichtete Nebenwirkungen**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Häufig	Abszess* (einschließlich viszerale, Haut- und Zahnabszesse), Pneumonie, Follikulitis, Pilzinfektion (einschließlich Haut, Mund und Genitalien)
Gelegentlich	Aspergillom
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig	Hypothyreose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Appetitabnahme, Hypokalzämie <sup>c</sup> , Hypokaliämie <sup>c</sup> , Hypomagnesiämie <sup>c</sup>
Häufig	Dehydratation*, Hypoalbuminurie <sup>c</sup> , Hyperbilirubinämie <sup>d</sup> , Hypophosphatämie <sup>c</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Angst, Depression, Verwirrtheit
Gelegentlich	Ungewöhnliche Träume, Delirium
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Schlaganfall*, periphere Neuropathie, Parästhesien, Ageusie, Tremor
Gelegentlich	Ataxie, Aufmerksamkeitsstörung, hepatische Enzephalopathie, Bewusstseinsverlust, Sprachstörung, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom*
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Katarakt, Konjunktivitis
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig	Ohrenschmerzen, Tinnitus
Gelegentlich	Hypoakusis
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Vorhofflimmern
Gelegentlich	Angina pectoris, supraventrikuläre Tachykardie
Nicht bekannt	Herzinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypertonie* <sup>f</sup>
Häufig	Hypotonie <sup>g</sup> , tiefe Venenthrombose*, venöse Thrombose*, arterielle Thrombose*, Blässe, periphere Durchblutungsstörungen mit Kältegefühl
Gelegentlich	Hypertensive Krise <sup>h</sup>
Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektion
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen
Häufig	Nicht-gastrointestinale (GI) Fistel* (z.B. in der Luftröhre, als Pneumomediastinum, in Trachea und Ösophagus), Lungenembolie*, Blutung der Atemwege* (einschließlich Lunge, Bronchien und Trachea), Aspirationspneumonie
Gelegentlich	Atelektasen, Pharynxödem, Pneumonitis, Pneumothorax
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö*, Übelkeit*, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen*, abdominale Schmerzen <sup>e</sup> , Dyspepsie, Dysphagie, Glossodynie
Häufig	GI Perforation*, GI Fistel*, GI Blutung*, Pankreatitis, Hämorrhoiden, Analfissur, Analentzündung, Cheilitis
Gelegentlich	Ösophagitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig	Cholelithiasis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	

Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom*, farbliche Veränderungen der Haare, Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Erythem
Häufig	Hyperkeratose, Akne, Blasen, unnatürliches Haarwachstum, Hautabschälung, Hypopigmentierung der Haut
Gelegentlich	Hautgeschwür, Teleangiektasie
Nicht bekannt	Kutane Vaskulitis
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Häufig	Muskuloskelettaler Brustschmerz, Kieferosteonekrose*
Gelegentlich	Rhabdomyolyse
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Proteinurie*, Dysurie, Hämaturie
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich	Amenorrhö, Vaginalblutung
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie
Häufig	Gestörte Wundheilung*, Schüttelfrost, Gesichtsoedem
Gelegentlich	Zyste, Gesichtsschmerzen, lokalisiertes Ödem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Anstieg des LDH-Spiegels im Blut, Anstieg des TSH-Spiegels im Blut* <sup>d</sup> , Thrombozytopenie <sup>a</sup>
Häufig	Erhöhung von Kreatinin im Blut, Lymphopenie <sup>a</sup> , Neutropenie <sup>a</sup> , Lipase erhöht
Gelegentlich	Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit, Eosinophilen-Anstieg <sup>b</sup> , Thrombozyten-Anstieg <sup>b</sup>

\* Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

Folgende Bezeichnungen von Nebenwirkungen wurden kombiniert, um die entsprechenden Häufigkeitskategorien ableiten zu können:

<sup>a</sup> Erniedrigte hämatologische Parameter: Lymphopenie und Lymphozytenzahl erniedrigt, Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl erniedrigt

<sup>b</sup> Erhöhte hämatologische Parameter: Eosinophilenzahl erhöht und Eosinophilie, Thrombozytenzahl erhöht und Thrombozytose

<sup>c</sup> Erniedrigte biochemische Parameter: Hypoalbuminämie und Albumin im Blut erniedrigt, Hypokalzämie und Calcium im Blut erniedrigt, Hypokaliämie und Kalium im Blut erniedrigt, Hypomagnesiämie und Magnesium im Blut erniedrigt, Hypophosphatämie und Phosphat im Blut erniedrigt

<sup>d</sup> Erhöhte biochemische Parameter: Hyperbilirubinämie und Bilirubin im Blut erhöht, Hypothyreose und Thyroidea stimulierendes Hormon im Blut erhöht

<sup>e</sup> Abdominale Schmerzen, abdominale Beschwerden, Ober- und Unterbauchschmerzen

<sup>f</sup> Hypertonie und Blutdruck erhöht

<sup>g</sup> Hypotonie und Blutdruck erniedrigt

<sup>h</sup> In Cometriq-Studien wurden keine Fälle von hypertensiver Krise berichtet; die Häufigkeit beruht auf gepoolten Daten zu Cabozantinib (einschließlich Cabometyx 60 mg Tabletten).

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei 57 % der Patienten unter Cabozantinib wurde nach Einnahme der ersten Dosis ein Anstieg des Thyroidea stimulierenden Hormons (TSH) über den Normalwert beobachtet, verglichen mit 19 % der Patienten unter Placebo (unabhängig von den Ausgangswerten). Von den Patienten im Cabozantinib-Arm hatten 92 % zuvor eine Thyroidektomie gehabt und 89 % nahmen vor Einnahme der ersten Dosis Schilddrüsenhormone ein.

Ein Anstieg des korrigierten QT-Intervalls nach Fridericia (QTcF) um 10 - 15 ms gegenüber dem Ausgangswert an Tag 29 (aber nicht an Tag 1) nach Beginn der Cabozantinib-Behandlung (mit einer Dosis von 140 mg täglich) wurde in einer kontrollierten klinischen Studie bei Krebspatienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese Wirkung war nicht mit einer Veränderung der kardialen

Wellenformmorphologie oder neuen Rhythmen assoziiert. Keiner der mit Cabozantinib behandelten Patienten hatte ein QTcF >500 ms.

Für Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung der folgenden Nebenwirkungen beachten Sie bitte Abschnitt 4.4: Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse; Thromboembolische Ereignisse; Blutungen; Aneurysmen und Arteriendissektion; Gastrointestinale Störungen; Wundheilungsstörungen; Hypertonie; Osteonekrose; PPES; Proteinurie; PRES.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit Cabozantinib und mögliche Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte Cabozantinib ausgesetzt und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Die Stoffwechselfparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder soweit klinisch erforderlich kontrolliert werden, um mögliche Veränderungstendenzen beurteilen zu können. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor, ATC-Code: L01EX07

#### Wirkmechanismus

Cabozantinib ist ein niedermolekularer Wirkstoff, der mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau und an der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET- (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein) und VEGF- (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie RET, den GAS6-Rezeptor (AXL), den Stammzellofaktor-Rezeptor (KIT) und die Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3).

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In einer ganzen Reihe von präklinischen Tumormodellen zeigte Cabozantinib eine dosisabhängige Hemmung des Tumorwachstums, eine Tumorregression und/oder eine Metastasenhemmung.

Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom mit Wildtyp-RET oder einer RET-Mutation wurde eine Wirksamkeit von Cabozantinib beobachtet.

#### Klinische Daten des medullären Schilddrüsenkarzinoms

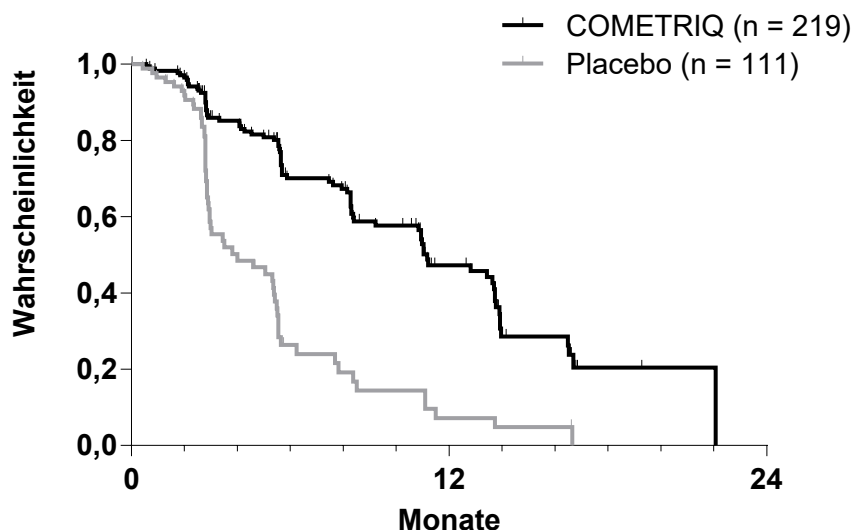
Zum Vergleich von Cabozantinib (n = 219) mit Placebo (n = 111) wurde eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie bei Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom mit radiographisch dokumentierter Progression der Erkrankung in den 14 Monaten vor Einschluss in die Studie durchgeführt. Hauptziel der Studie war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) von Patienten unter Cabozantinib mit dem von Patienten unter Placebo. Die sekundären Ziele waren der Vergleich der

Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS). Zur Beurteilung des PFS und der ORR wurde eine zentralisierte, unabhängige und verblindete Auswertung der bildgebenden Daten durchgeführt. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis entweder eine Krankheitsprogression oder eine nicht akzeptable Toxizität auftrat.

Das Ergebnis der PFS-Analyse auf Basis der zentralen RECIST-Auswertung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied für die Dauer des PFS mit Cabozantinib versus Placebo: die mediane Dauer betrug 11,2 Monate für die Patienten im Cabozantinib-Arm, verglichen mit 4,0 Monaten für Patienten im Placebo-Arm (stratifizierte Hazard Ratio [HR] = 0,28; 95 % KI: 0,19; 0,40;  $p < 0,0001$ ; Abbildung 1). Die Auswertung zeigte einheitliche Ergebnisse für das PFS in allen Baseline- und demographischen Subgruppen, einschließlich denjenigen mit vorangegangener Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (einschließlich Substanzen, deren Zielstruktur die mit der Antiangiogenese assoziierten Signaltransduktionswege sind), dem RET-Mutationsstatus (einschließlich Patienten, die nachweislich keine RET-Mutationen aufweisen), einer vorherigen Krebs- oder Radiotherapie oder dem Vorliegen von Knochenmetastasen.

Die ORR betrug 27,9 % für Patienten im Cabozantinib-Arm und 0 % im Placebo-Arm ( $p < 0,0001$ ; Tabelle 2). Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug bei den Patienten im Cabozantinib-Arm 14,6 Monate (95 % KI: 11,1; 17,5).

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben**



Zahl der Patienten mit Risiko								
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21
COMETRIQ	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens (OS) wurde nach dem Auftreten von 218 Ereignissen (Todesfällen) durchgeführt und zeigt einen Trend zu einer Zunahme des medianen Überlebens von 5,5 Monaten im Cabozantinib-Arm: Median (Monate) 26,6 unter Cabozantinib vs. 21,1 unter Placebo (HR = 0,85 [95 % KI: 0,64; 1,12],  $p = 0,2409$ ).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

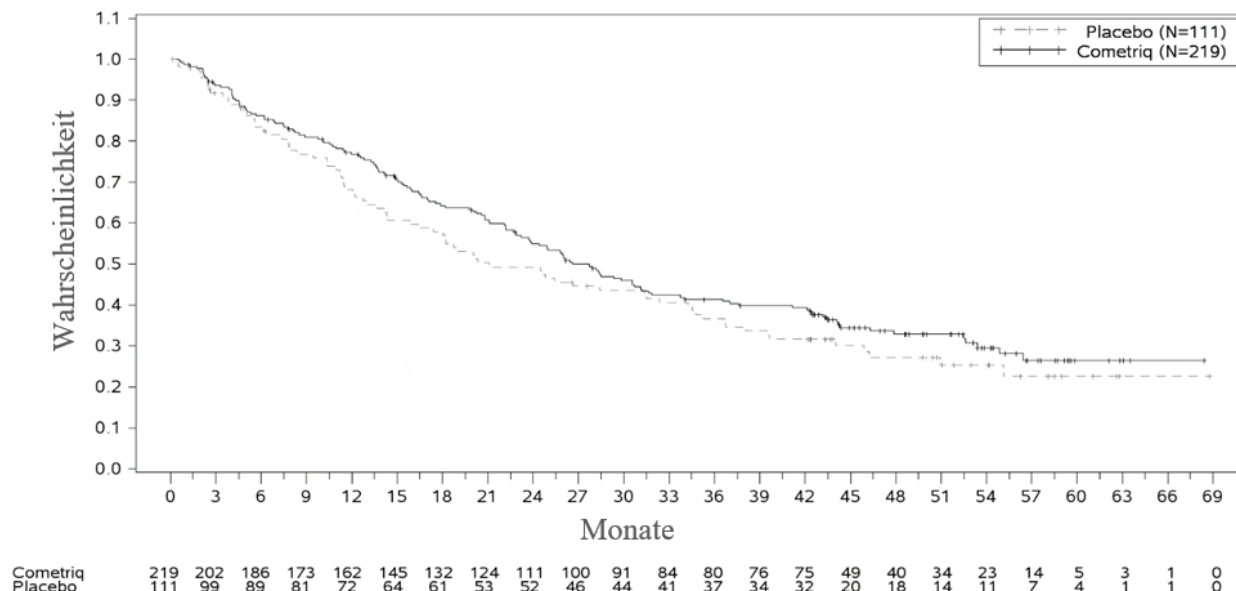


Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit

	Cabozantinib	Placebo
<b>Medianes progressionsfreies Überleben</b>	11,2 Monate	4,0 Monate
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p < 0,0001	
<b>Medianes Gesamtüberleben</b>	26,6 Monate	21,1 Monate
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
<b>Gesamtansprechrates<sup>a</sup> (95 % KI)</b>	27,9 % (21,9 %; 34,5 %)	0 %
	p < 0,0001	
<b>Ansprechdauer; Median (95 % KI)</b>	14,6 Monate (11,1; 17,5)	N/Z
<b>Krankheitskontrollrate<sup>b</sup> (95 % KI)</b>	55,3 % (48,3 %; 62,2 %)	13,5 % (7,6 %; 21,6 %)
<b>Calcitonin Ansprechrate<sup>a</sup></b>	47 % (49/104) <sup>c</sup>	3 % (1/40) <sup>c</sup>
<b>CEA Ansprechrate<sup>a</sup></b>	33 % (47/143) <sup>c</sup>	2 % (1/55) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ansprechrate = vollständiges (Complete Response, CR) + partielles Ansprechen (Partial Response, PR)

<sup>b</sup> Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) = stabiles Krankheitsbild (Stable Disease, SD) + Gesamtansprechrates (ORR)

<sup>c</sup> Schließt Patienten ein, die für das Ansprechen auswertbar waren.

### RET-Mutationsstatus

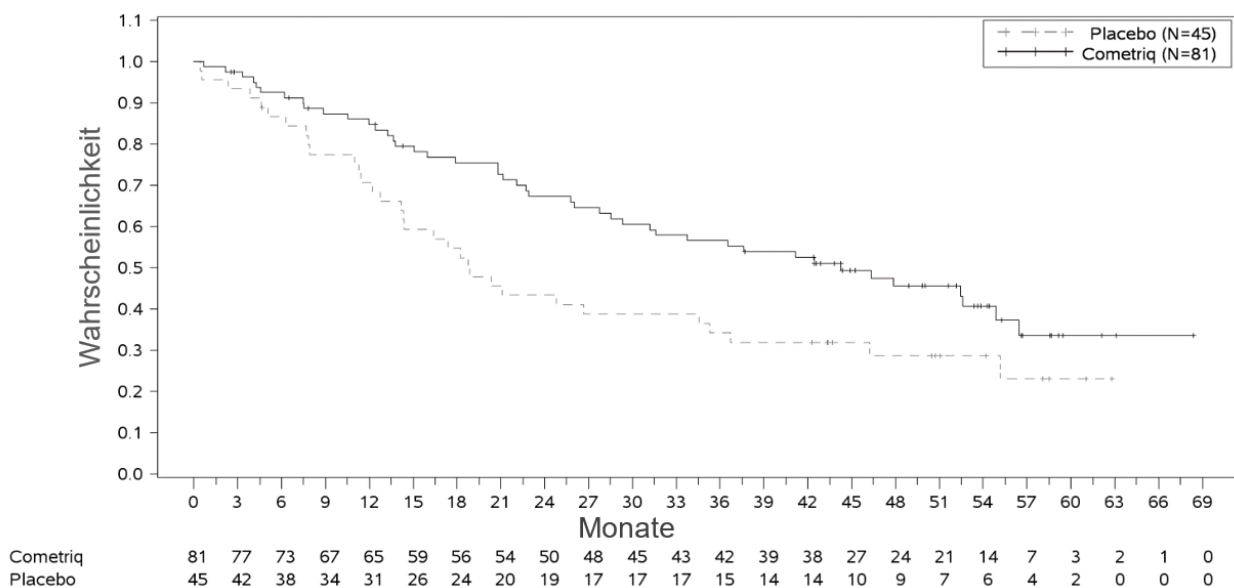
Von den 215 Patienten, deren Daten zur Ermittlung des Mutationsstatus ausreichend waren, wurden 78,6 % (n = 169) als positiv für eine RET-Mutation eingestuft (126 davon waren positiv für die M918T-Mutation) und 21,4 % (n = 46) als negativ. Bei zusätzlichen 115 Teilnehmern konnte der RET-

Mutationsstatus nicht ermittelt werden oder war unklar. Alle drei Subgruppen zeigten eine Zunahme des PFS im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (HR 0,23; 0,53 bzw. 0,30 für die Subgruppen mit positivem, negativem und unbekanntem *RET*-Mutationsstatus). Die in diesen Subgruppen gemessenen objektiven Ansprechraten waren im Allgemeinen konsistent mit den PFS-Ergebnissen, wobei die Subgruppen mit positivem, negativem oder unbekanntem *RET*-Mutationsstatus, Tumoransprechraten von 32 %, 22 % bzw. 25 % zeigten.

Eine weitere genetische Analyse zeigte, dass ein geringer Anteil der Patienten somatische Tumormutationen in *HRAS*, *KRAS* oder *NRAS* aufwies. Diese Patienten (n = 16) zeigten eine signifikante Verlängerung des PFS (HR von 0,15) und eine objektive Ansprechraten von 31 %. Bei Patienten mit negativem *RET*-Mutationsstatus ohne Nachweis einer RAS-Mutation (n = 33) zeigte sich ein geringerer Nutzen für das PFS unter Cabozantinib (HR von 0,87) und eine niedrigere Ansprechraten von 18 % verglichen mit anderen Mutationssubgruppen.

Eine signifikante Verbesserung des OS wurde in der Subgruppe von Patienten beobachtet, die positiv für die *RET* M918T-Mutation waren (n = 81/219 Cabozantinib-Arm): 44,3 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 18,9 Monate im Placebo-Arm (HR = 0,60; p = 0,0255). Keine Verbesserung in Bezug auf das OS zeigte sich bei den *RET* M918T-negativen Subgruppen und solchen mit unbekanntem Mutationsstatus.

**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des OS von Teilnehmern mit *RET* M918T-Mutation**



### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cabozantinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von malignen soliden Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Gabe von Cabozantinib treten maximale Cabozantinib-Plasmakonzentrationen 2 bis 5 Stunden nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile zeigen einen zweiten Resorptionsgipfel ungefähr 24 Stunden nach der Einnahme, was darauf schließen lässt, dass Cabozantinib möglicherweise einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt.

Bei wiederholter täglicher Gabe von 140 mg Cabozantinib über 19 Tage akkumuliert Cabozantinib im Mittel auf das etwa 4- bis 5-Fache (auf Basis der AUC) im Vergleich zur Gabe einer Einzeldosis. Der Steady-State ist etwa an Tag 15 erreicht.

Der Verzehr einer sehr fetthaltigen Mahlzeit führte bei gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 140 mg Cabozantinib oral erhalten hatten, zu einem moderaten Anstieg der  $C_{\max}$  und der AUC-Werte (41 % bzw. 57 %) im Vergleich zum nüchternen Zustand. Es liegen keine Informationen über den genauen Einfluss einer Mahlzeit vor, wenn diese 1 Stunde nach Gabe von Cabozantinib verzehrt wird.

Es konnte keine Bioäquivalenz zwischen den Cabozantinib-Darreichungsformen als Kapsel und Tablette nach Gabe einer 140 mg Einzeldosis bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Für  $C_{\max}$  wurde ein Anstieg um 19 % bei der Tablettenformulierung (CABOMETYX) im Vergleich zur Kapselformulierung (COMETRIQ) beobachtet. Die AUC war zwischen der Darreichungsformen als Tablette (CABOMETYX) und Kapsel (COMETRIQ) ähnlich (< 10 % Unterschied).

### Verteilung

Cabozantinib bindet in hohem Maße an menschliche Plasmaproteine mit einer *in-vitro*-Plasmaproteinbindung von  $\geq 99,7$  %. Das auf der Grundlage eines populationspharmakokinetischen (PK) Modells ermittelte Verteilungsvolumen (V/F) beträgt ungefähr 349 l (SE:  $\pm 2,73$  %). Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion war die Proteinbindung nicht verändert.

### Biotransformation

Cabozantinib wird *in vivo* metabolisiert. Mit einer Plasmaexposition (AUC) von jeweils mehr als 10 % der Muttersubstanz waren vier Metaboliten nachweisbar: XL184-N-Oxid, XL184-Amid-Spaltungsprodukt, XL184-Monohydroxysulfat und das Sulfat eines 6-Desmethylamid-Spaltungsprodukts. Die zwei nicht konjugierten Metaboliten (XL184-N-Oxid und XL184-Amid-Spaltungsprodukt), die <1 % der inhibitorischen Potenz der Muttersubstanz Cabozantinib auf die Ziel-Kinase besitzen, machen jeweils <10 % der gesamten arzneimittelbedingten Plasmaexposition aus.

Cabozantinib ist ein Substrat für den CYP3A4-Metabolismus *in vitro*, da ein neutralisierender Antikörper gegen CYP3A4 die Bildung des Metaboliten XL184 N-Oxid in einer NADPH-katalysierten humanen Lebermikrosomen (HLM)-Inkubation um >80 % hemmte. Im Gegensatz dazu hatten neutralisierende Antikörper gegen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1 keine Wirkung auf die Bildung von Cabozantinib-Metaboliten. Ein neutralisierender Antikörper gegen CYP2C9 zeigte nur eine minimale Wirkung auf die Metabolitenbildung von Cabozantinib (d. h. eine Reduktion um <20 %).

### Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit von Cabozantinib lag in Einzeldosis-Studien bei gesunden Probanden bei etwa 120 Stunden. Die mittlere Clearance (CL/F) im Steady State wurde bei Krebspatienten in einer Populations-PK-Analyse auf ungefähr 4,4 l/h geschätzt. Innerhalb eines 48-tägigen Probenzeitraums nach Gabe einer Einzeldosis von  $^{14}\text{C}$ -Cabozantinib wurden bei gesunden Probanden etwa 81 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität wiedergefunden, und zwar 54 % in den Fäzes und 27 % im Urin.

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

#### Niereninsuffizienz

Aus den Ergebnissen einer Studie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geht hervor, dass die Verhältnisse der geometrischen Kleinstquadrat-Mittelwerte für Cabozantinib im Plasma für  $C_{\max}$  und  $AUC_{0-\text{inf}}$  um 19 % bzw. 30 % höher waren für Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (90 %-KI für  $C_{\max}$  91,60 % bis 155,51 %;  $AUC_{0-\text{inf}}$  98,79 % bis 171,26 %) bzw. 2 % und 6-7 % höher (90 %-KI für  $C_{\max}$  78,64 % bis 133,52 %;  $AUC_{0-\text{inf}}$  79,61 % bis 140,11 %) für Patienten mit mittelschwer

eingeschränkter Nierenfunktion, verglichen mit nierengesunden Patienten. Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht in Studien untersucht.

#### Leberinsuffizienz

Die Ergebnisse einer Studie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion lassen darauf schließen, dass die Exposition ( $AUC_{0-inf}$ ) bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion um 81 % bzw. 63 % anstieg (90 %-KI für  $AUC_{0-inf}$ : 121,44 % bis 270,34 % bei leicht und 107,37 % bis 246,67 % bei mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion). Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht in Studien untersucht.

#### Ethnie

Es liegen keine Daten vor, die zur Ermittlung eines Unterschieds in der PK auf Grund der ethnischen Abstammung herangezogen werden könnten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung über eine Dauer von bis zu 6 Monaten, die an Ratten und Hunden durchgeführt wurden, waren die Zielorgane für die Toxizität der GI-Trakt, das Knochenmark, Lymphgewebe, die Nieren und das Nebennierengewebe sowie der Reproduktionstrakt. Der NOAEL (no observed adverse effect level) für diese Befunde lag unter der klinischen Exposition in der vorgesehenen therapeutischen Dosis.

Cabozantinib zeigte in einer Standardbatterie von Genotoxizitätsassays kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Das kanzerogene Potential von Cabozantinib wurde in zwei Spezies untersucht; in rasH2-transgenen Mäusen und Sprague-Dawley-Ratten. In der 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten erhöhte Cabozantinib unabhängig vom Geschlecht die Inzidenz von gutartigen Phäochromozytomen, allein oder in Kombination mit malignen Phäochromozytomen/komplexen malignen Phäochromozytomen des Nebennierenmarks bei Expositionen deutlich unterhalb der humantherapeutischen Exposition. Die klinische Relevanz der beobachteten neoplastischen Veränderungen in Ratten ist unklar, aber wahrscheinlich gering. Im rasH2-Mausmodell war Cabozantinib bei einer etwas höheren Exposition als der für den Menschen vorgesehenen therapeutischen Exposition nicht karzinogen.

Fertilitätsstudien an Ratten zeigten eine Abnahme der männlichen und weiblichen Fertilität. Darüber hinaus wurde bei männlichen Hunden unterhalb der klinischen Exposition in der vorgesehenen therapeutischen Dosis eine Hypospermatogenese beobachtet.

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Bei Ratten führte Cabozantinib zu Postimplantationsverlust, fetalem Ödem, Gaumen-/Lippenspalten, dermalen Aplasie und geknicktem oder rudimentärem Schwanz. Bei den Kaninchen verursachte Cabozantinib fetale Weichgewebeveränderungen (reduzierte Milzgröße, kleine oder fehlende Lungenzwischenlappen) sowie eine erhöhte Inzidenz aller Missbildungen unter den Feten. Der NOAEL für die embryo-fetale Toxizität und die teratogenen Befunde lag unter der klinischen Exposition des Menschen im vorgesehenen therapeutischen Dosisbereich.

Juvenile Ratten (vergleichbar mit einer pädiatrischen Population älter als 2 Jahre) zeigten nach Gabe von Cabozantinib erhöhte Leukozytenparameter, eine verminderte Hämatopoese, ein im Pubertätsstadium befindliches/unausgereiftes Fortpflanzungssystem bei weiblichen Tieren (ohne verzögerte Öffnung der Vagina), Zahnfehlstellungen, einen verringerten Knochenmineralgehalt und verminderte Knochendichte, Leberpigmentierung und Gallengangshyperplasie. Die Befunde an Uterus/Eierstöcken sowie die verminderte Hämatopoese waren reversibel, die veränderten Knochenparameter und die



Leberpigmentierung nicht. Juvenile Ratten vergleichbar mit einer pädiatrischen Population <2 Jahre wurden nicht untersucht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Stearinsäure

#### Kapselhülse

Gelatine  
Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 20-mg-Kapseln)  
Eisen(III)-oxid (E172) (nur 80-mg-Kapseln)  
Titandioxid (E171)

#### Drucktinte

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Propylenglycol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Mit Folie versiegelte PVC/PE/PCTFE-Alu-Blisterpackungen, versiegelt in einer zweiten heißversiegelten Kartonverpackung.

Blisterkarten mit entweder:

21 x 20-mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)  
7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)  
21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

28-Tage-Packung mit:

84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)  
56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/890/001	21 x 20 mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)
EU/1/13/890/002	7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)
EU/1/13/890/003	21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)
EU/1/13/890/004	84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)
EU/1/13/890/005	56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)
EU/1/13/890/006	112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Februar 2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstr. 1 und 2  
73614 Schorndorf  
Deutschland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSUR)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**BLISTERKARTE, 60-mg-Dosis**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
Cabozantinib

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg Cabozantinib.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapseln  
20 mg  
60-mg-Dosis

Packung für die 60-mg-Tagesdosis  
21 x 20-mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).  
Jede Tagesdosis von 60 mg enthält drei graue 20-mg-Kapseln.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.  
Packungsbeilage in der Lasche.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Hinweise für die Abgabe  
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen). Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

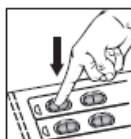
1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



## **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

## **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

## **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

## **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/890/001



**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

COMETRIQ 20 mg  
Dosis 60 mg/Tag

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON DER 28-TAGE-PACKUNG, 60-mg-Dosis (EINSCHLIESSLICH BLAUES KÄSTCHEN)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
Cabozantinib

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg Cabozantinib.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60-mg-Dosis

28-Tage-Packung: 84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20-mg-Kapseln) für eine Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage.

Jede Tagesdosis von 60 mg enthält drei graue 20-mg-Kapseln.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Hinweise zur Abgabe sind den einzelnen Blisterkarten zu entnehmen.

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/890/004      84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg)  
(Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

COMETRIQ 20 mg  
Dosis 60 mg/Tag

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

### **BLISTERKARTE DER 28-TAGE-PACKUNG, 60-mg-Dosis (OHNE BLAUES KÄSTCHEN)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
Cabozantinib

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg Cabozantinib.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapseln  
20 mg  
60-mg-Dosis

21 x 20-mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage). Komponente einer 28-Tage-Packung, darf nicht einzeln verkauft werden.

Packung für die 60-mg-Tagesdosis  
Jede Tagesdosis von 60 mg enthält drei graue 20-mg-Kapseln.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.  
Packungsbeilage in der Lasche.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

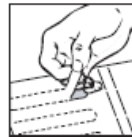
#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Hinweise für die Abgabe  
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen). Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/890/004      84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**BLISTERKARTE, 100-mg-Dosis**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln  
Cabozantinib

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapseln  
20 mg und 80 mg  
100-mg-Dosis

Packung für die 100-mg-Tagesdosis  
7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).  
Jede Tagesdosis von 100 mg enthält eine Kombination aus einer grauen 20-mg-Kapsel und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.  
Packungsbeilage in der Lasche.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Hinweise für die Abgabe  
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen). Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.



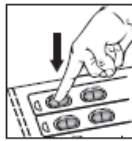
1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



## **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

## **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

## **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

## **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/890/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dosis 100 mg/Tag

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTION DER 28-TAGE-PACKUNG, 100-mg-Dosis (EINSCHLIESSLICH BLAUES KÄSTCHEN)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln  
Cabozantinib

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100-mg-Dosis

28-Tage-Packung: 56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln) für eine Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage.

Jede Tagesdosis von 100 mg enthält eine Kombination aus einer grauen 20-mg-Kapsel und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Hinweise zur Abgabe sind den einzelnen Blisterkarten zu entnehmen.

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/890/005      56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dosis 100 mg/Tag

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**BLISTERKARTE DER 28-TAGE-PACKUNG, 100-mg-Dosis (OHNE BLAUES KÄSTCHEN)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln  
Cabozantinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapseln  
20 mg und 80 mg  
100-mg-Dosis

7 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).  
Komponente einer 28-Tage-Packung, darf nicht einzeln verkauft werden.

Packung für die 100-mg-Tagesdosis  
Jede Tagesdosis von 100 mg enthält eine Kombination aus einer grauen 20-mg-Kapsel und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.  
Packungsbeilage in der Lasche.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

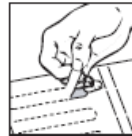
Hinweise für die Abgabe

Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen). Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/890/005 56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**BLISTERKARTE, 140-mg-Dosis**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln  
Cabozantinib

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapseln  
20 mg und 80 mg  
140-mg-Dosis

Packung für die 140-mg-Tagesdosis  
21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).  
Jede Tagesdosis von 140 mg enthält eine Kombination aus drei grauen 20-mg-Kapseln und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.  
Packungsbeilage in der Lasche.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Hinweise für die Abgabe  
Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen). Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

#### **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

#### **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/890/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg

Dosis 140 mg/Tag

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC

SN

NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON DER 28-TAGE-PACKUNG, 140-mg-Dosis (EINSCHLIESSLICH BLAUES KÄSTCHEN)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln  
Cabozantinib

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

140-mg-Dosis

28-Tage-Packung: 112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln) für eine Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage.

Jede Tagesdosis von 140 mg enthält eine Kombination aus drei grauen 20-mg-Kapseln und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Hinweise zur Abgabe sind den einzelnen Blisterkarten zu entnehmen.

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/890/006 112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Dosis 140 mg/Tag

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

### **BLISTERKARTE DER 28-TAGE-PACKUNG, 140-mg-Dosis (OHNE BLAUES KÄSTCHEN)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COMETRIQ 20 mg Hartkapseln  
COMETRIQ 80 mg Hartkapseln  
Cabozantinib

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapseln  
20 mg und 80 mg  
140-mg-Dosis

21 x 20-mg-Kapseln und 7 x 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage).  
Komponente einer 28-Tage-Packung, darf nicht einzeln verkauft werden.

Packung für die 140-mg-Tagesdosis  
Jede Tagesdosis von 140 mg enthält eine Kombination aus drei grauen 20-mg-Kapseln und einer orangefarbenen 80-mg-Kapsel.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.  
Packungsbeilage in der Lasche.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

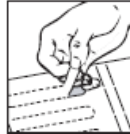
Hinweise für die Abgabe

Alle Kapseln sind jeden Tag hintereinander nüchtern einzunehmen (die Patienten sollten vor Einnahme der Kapseln mindestens 2 Stunden und nach der Einnahme 1 Stunde lang nichts essen). Notieren Sie sich das Datum der ersten Dosis.

1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich



**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/890/006      112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **COMETRIQ 20 mg Hartkapseln COMETRIQ 80 mg Hartkapseln Cabozantinib**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist COMETRIQ und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von COMETRIQ beachten?
3. Wie ist COMETRIQ einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist COMETRIQ aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist COMETRIQ und wofür wird es angewendet?**

##### **Was COMETRIQ ist**

COMETRIQ ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Cabozantinib enthält. Es ist ein Arzneimittel zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms, einer seltenen Art von Schilddrüsenkrebs, der nicht operativ entfernt werden kann oder sich bereits auf andere Körperpartien ausgedehnt hat.

##### **Wie COMETRIQ wirkt**

COMETRIQ blockiert die Wirkung von Proteinen, sogenannten Rezeptor-Tyrosin-Kinasen, die am Zellwachstum und der Entwicklung neuer zellversorgender Blutgefäße beteiligt sind. Diese Proteine können in hoher Anzahl auf Krebszellen vorhanden sein. Indem ihre Wirkung blockiert wird, kann COMETRIQ die Tumor-Wachstumsrate verlangsamen und helfen, die Blutversorgung, auf die der Krebs angewiesen ist, zu unterbinden. COMETRIQ kann das Wachstum des medullären Schilddrüsenkarzinoms verlangsamen oder zum Stillstand bringen. Möglicherweise kann es auch dazu beitragen, dass die bei dieser Krebsart auftretenden Tumoren schrumpfen.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von COMETRIQ beachten?**

##### **COMETRIQ darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Cabozantinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie COMETRIQ einnehmen, wenn Sie:

- an Bluthochdruck leiden
- ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten
- Durchfall haben
- in letzter Zeit Blut ausgehustet haben oder relevante Blutungen hatten
- innerhalb des letzten Monats operiert worden sind (oder wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist), inklusive zahnärztlicher Eingriffe
- in den letzten 3 Monaten eine Radiotherapie erhalten haben
- an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, ulzeröse Kolitis oder Divertikulitis) leiden
- erfahren haben, dass sich Ihr Krebs auf die Luftwege oder Speiseröhre ausgedehnt hat
- vor kurzem ein Blutgerinnsel im Bein, einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten
- Arzneimittel zur Kontrolle von Herzrhythmusstörungen einnehmen, einen langsamen Herzschlag haben, an Herzproblemen leiden oder Störungen Ihrer Kalzium-, Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben
- an Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leiden.

**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der genannten Fälle auf Sie zutrifft.** Möglicherweise benötigen Sie deshalb eine Behandlung. Oder Ihr Arzt beschließt, Ihre Dosis COMETRIQ zu ändern oder die Behandlung insgesamt zu beenden. Siehe auch Abschnitt 4 „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“.

Sie sollten auch Ihren Zahnarzt darüber informieren, dass Sie COMETRIQ einnehmen. Während der Behandlung mit COMETRIQ ist es wichtig für Sie, dass Sie eine gute Mundhygiene durchführen.

## Kinder und Jugendliche

COMETRIQ wird nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen empfohlen. Die Wirkungen von COMETRIQ bei Personen unter 18 Jahren sind nicht bekannt.

## Einnahme von COMETRIQ zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für Arzneimittel, die ohne Rezept erhältlich sind. Dies ist deshalb notwendig, weil COMETRIQ die Wirkung bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Andererseits können manche andere Arzneimittel auch die Wirkung von COMETRIQ beeinflussen. Dies könnte bedeuten, dass Ihr Arzt die Dosis oder Dosen, die Sie einnehmen, ändern muss.

- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen, wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol und Posaconazol
- Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (Antibiotika) wie Erythromycin, Clarithromycin und Rifampicin
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien wie Fexofenadin
- Arzneimittel zur Behandlung von Angina pectoris (Brustschmerzen aufgrund einer nicht ausreichenden Versorgung des Herzens) wie Ranolazin
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie oder Krampfanfällen wie Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital
- Pflanzliche Präparate mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), die manchmal zur Behandlung von Depression oder mit Depression zusammenhängenden Zuständen wie Angst angewendet werden
- Arzneimittel zur Blutverdünnung wie Warfarin und Dabigatranetexilat

- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzerkrankungen wie Aliskiren, Ambrisentan, Digoxin, Talinolol und Tolvaptan
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes wie Saxagliptin und Sitagliptin
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht wie Colchicin
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV oder AIDS wie Ritonavir, Maraviroc und Emtricitabin
- Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen wie Efavirenz
- Arzneimittel zur Prävention von Transplantatabstoßungen (Cyclosporin) und Cyclosporin-basierten Regimen bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis

#### Empfängnisverhütungsmittel

Wenn Sie während der Behandlung mit COMETRIQ Empfängnisverhütungsmittel einnehmen, können Empfängnisverhütungsmittel zum Einnehmen eventuell unwirksam werden. Sie sollten deshalb während der Behandlung mit COMETRIQ sowie für mindestens 4 Monate nach dem Abschluss der Behandlung zusätzlich eine empfängnisverhütende Barrieremethode (z.B. ein Kondom oder ein Diaphragma) anwenden.

#### Einnahme von COMETRIQ zusammen mit Nahrungsmitteln

Meiden Sie den Verzehr von Grapefruit enthaltenden Produkten für die gesamte Dauer der Behandlung mit diesem Medikament, da Grapefruit die COMETRIQ-Konzentration in Ihrem Blut erhöhen kann.

#### Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

**Eine Schwangerschaft ist während der Behandlung mit COMETRIQ zu vermeiden.** Wenn Sie oder Ihre Partnerin schwanger werden könnten, wenden Sie während der Behandlung sowie für mindestens 4 Monate nach dem Abschluss der Behandlung eine ausreichende Empfängnisverhütungsmethode an. Fragen Sie Ihren Arzt, welche Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung mit COMETRIQ geeignet sind. Siehe Abschnitt 2.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Partnerin während der Behandlung mit COMETRIQ schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen.

**Sprechen Sie VOR der Einnahme von COMETRIQ mit Ihrem Arzt,** wenn Sie oder Ihre Partnerin erwägen, nach Abschluss der Behandlung ein Kind zu zeugen oder dies planen. Es besteht die Möglichkeit, dass Ihre Fruchtbarkeit durch die Behandlung mit COMETRIQ eingeschränkt sein könnte.

Frauen, die COMETRIQ einnehmen, sollten während der Behandlung sowie für einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten nach dem Abschluss der Behandlung nicht stillen. Cabozantinib und/oder seine Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden und für das Kind schädlich sein.

#### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten. Bedenken Sie, dass Sie sich unter der Behandlung mit COMETRIQ müde oder geschwächt fühlen können.

#### COMETRIQ enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### 3. Wie ist COMETRIQ einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollen dieses Medikament so lange einnehmen, bis der Arzt entscheidet, Ihre Behandlung zu beenden. Wenn Sie schwere Nebenwirkungen bekommen, kann der Arzt Ihre Dosis anpassen oder die Behandlung früher als ursprünglich geplant beenden. Ihr Arzt entscheidet darüber, ob Ihre Dosis angepasst werden muss. Das gilt besonders für die ersten acht Wochen der COMETRIQ-Therapie.

COMETRIQ wird einmal täglich eingenommen. Abhängig von der Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, müssen Sie die folgende Anzahl an Kapseln einnehmen:

- 140 mg (1 orangefarbene 80-mg-Kapsel und 3 graue 20-mg-Kapseln)
- 100 mg (1 orangefarbene 80-mg-Kapsel und 1 graue 20-mg-Kapsel)
- 60 mg (3 graue 20-mg-Kapseln)

Ihr Arzt entscheidet darüber, welche Dosis für Sie die richtige ist.

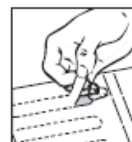
Die Kapseln befinden sich in einer Blisterkarte, die nach der verschriebenen Dosis geordnet ist. Jede Blisterkarte enthält eine ausreichende Anzahl von Kapseln für sieben Tage (eine Woche). Ihre Kapseln werden auch als 28-Tage-Packung angeboten, die eine ausreichende Menge Kapseln für 28 Tage enthält. Die Packung enthält 4 Blisterkarten mit Kapseln für jeweils 7 Tage.

Sie müssen jeden Tag alle die Kapseln einnehmen, die sich in einer Reihe nebeneinander befinden. Abschnitt 6 enthält nähere Informationen zu den Blisterkarten und der Anzahl von Kapseln, die Sie jeden Tag einnehmen müssen und wie viele Kapseln insgesamt in jeder Blisterkarte enthalten sind. Damit Sie sich die Einnahme der Dosen leichter merken können, tragen Sie bitte das Datum, an dem Sie die erste Dosis eingenommen haben, in das Feld neben den Kapseln ein. Zur Entnahme der Kapseln, die Sie für Ihre Dosis einnehmen müssen, gehen Sie bitte wie folgt vor:

1. Lasche nach unten drücken.



2. Rückseitigen Papierschutzstreifen abziehen.



3. Kapsel durch die Folie drücken.



COMETRIQ sollte **nicht** zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie sollten mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von COMETRIQ sowie für 1 Stunde nach der Einnahme des Medikaments nichts essen. Schlucken Sie die Kapseln nacheinander mit etwas Wasser hinunter. Sie dürfen sie nicht öffnen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von COMETRIQ eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge COMETRIQ eingenommen haben, als Sie angewiesen wurden, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf und nehmen Sie die Kapseln und diese Packungsbeilage mit.

#### **Wenn Sie die Einnahme von COMETRIQ vergessen haben**

- Wenn bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis noch ein Zeitraum von 12 Stunden oder mehr besteht, nehmen Sie die versäumte Dosis ein, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wieder zur üblichen Zeit ein.
- Ist der Zeitraum bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis kürzer als 12 Stunden, nehmen Sie die versäumte Dosis nicht mehr ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

### **Wenn Sie die Einnahme von COMETRIQ abbrechen**

Wenn Sie die Behandlung absetzen, kann das einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit haben. Sprechen Sie daher unbedingt mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung mit COMETRIQ beenden. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, kann Ihr Arzt Ihnen ggf. empfehlen, eine niedrigere Dosis COMETRIQ einzunehmen. Ihr Arzt kann Ihnen aber auch andere Arzneimittel verschreiben, mit denen sich Ihre Nebenwirkungen kontrollieren lassen.

### **Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen – Sie brauchen unter Umständen dringend eine medizinische Behandlung:**

- Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung oder Fieber. Diese Symptome können Anzeichen für eine Perforation (Riss oder Loch) im Magen-Darm-Trakt sein. Die dabei entstehende Öffnung im Magen oder Darm kann lebensbedrohlich sein.
- Schwellung, Schmerzen an Händen und Füßen oder Kurzatmigkeit.
- Eine nicht heilende Wunde.
- Erbrechen oder Aushusten von Blut, das hellrot oder wie Kaffeesatz aussehen kann.
- Schmerzen im Mund, Zahn- und/oder Kieferschmerzen, Schwellung oder wunde Stellen im Mund, Taubheit oder Schweregefühl im Kiefer oder Lockerung eines Zahns. Dies könnten Anzeichen für eine Schädigung des Kieferknochens (Osteonekrose) sein.
- Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder Konzentrationsstörungen. Diese Symptome können Anzeichen des so genannten posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) sein. PRES ist eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000).
- Starker Durchfall, der sich nicht zu bessern scheint.

### **Weitere Nebenwirkungen sind:**

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Magenverstimmung, einschließlich Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Verdauungsstörungen und Bauchschmerzen
- Schluckbeschwerden
- Blasen, Schmerzen an Händen oder Fußsohlen, Hautrötung oder Hautausschlag, Hauttrockenheit (Hand-Fuß-Syndrom)
- Appetitverlust, Gewichtsverlust, Geschmacksstörungen
- Erschöpfung, Schwäche, Kopfschmerzen, Schwindel
- Farbliche Veränderungen der Haare (Aufhellung), Haarausfall
- Hypertonie (erhöhter Blutdruck)
- Rötung, Schwellung oder Schmerzen in Mund oder Rachen, Sprachschwierigkeiten, Heiserkeit
- Veränderungen der Blutwerte zur Überwachung Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes und des Zustandes der Leber, erniedrigte Elektrolyt-Spiegel (z.B. Magnesium, Kalzium oder Kalium)
- Niedrige Anzahl an Blutplättchen
- Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe
- Geschwollene Lymphdrüsen
- Schmerzen in den Armen, Händen, Beinen oder Füßen

### **Häufige Nebenwirkungen** (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)

- Angst, Depression, Verwirrtheit
- Generalisierte Schmerzen, Brust- oder Muskelschmerzen, Ohrenscherzen, Ohrgeräusche
- Schwäche oder verminderte Empfindlichkeit oder Kribbeln in den Gliedmaßen
- Schüttelfrost, Zittern
- Austrocknung
- Entzündung des Bauches oder der Bauchspeicheldrüse
- Entzündung der Lippen oder Mundwinkel
- Haarwurzelentzündung, Akne, Blasen (an anderen Körperstellen außer den Händen oder Füßen)
- Gesichtsschwellung und Schwellungen an anderen Körperteilen
- Geschmacksverlust oder Geschmacksveränderungen
- Hypotonie (niedriger Blutdruck)
- Vorhofflimmern (rascher und unregelmäßiger Herzschlag)
- Hellerwerden der Haut, schuppige Haut, ungewöhnlich blasse Haut
- Unnatürliches Haarwachstum
- Hämorrhoiden
- Lungenentzündung
- Schmerzen im Mund, Zahn- und/oder Kieferschmerzen, Schwellung oder wunde Stellen im Mund, Taubheit oder Schweregefühl im Kiefer oder Lockerung eines Zahns.
- Verminderte Schilddrüsenfunktion mit Symptomen wie Müdigkeit, Gewichtszunahme, Verstopfung, Kältegefühl und Hauttrockenheit
- Verringerte Anzahl weißer Blutzellen
- Phosphat Spiegel im Blut erniedrigt
- Riss, Loch oder Blutung im Magen oder Darm, Afterentzündung oder –riss, Lungen- oder Luftröhrenblutung
- Unnatürliche Gewebeverbindung im Verdauungstrakt mit Symptomen wie schweren oder länger anhaltenden Magenschmerzen
- Unnatürliche Gewebeverbindung in Luftröhre, Speiseröhre oder Lunge
- Abszess (Eiteransammlung mit Schwellung und Entzündung) im Bauchraum oder Becken oder in den Zähnen/im Zahnfleisch
- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen und Lungen
- Schlaganfall
- Pilzinfektion der Haut, des Mundes oder der Genitalien
- Wundheilungsstörungen
- Eiweiß oder Blut im Urin, Gallensteine, Schmerzen beim Wasserlassen
- Verschwommenes Sehen
- Anstieg des Bilirubinspiegels im Blut (mit daraus resultierender Gelbsucht/Gelbfärbung der Haut oder Augen)
- Abnahme der Proteinspiegel im Blut (Albumin)
- Ungewöhnliche Werte im Nierenfunktionstest (erhöhter Kreatinin-Spiegel im Blut)
- Erhöhter Lipase-Spiegel im Blut

### **Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)

- Speiseröhrentzündung mit Symptomen wie Sodbrennen, Brustschmerzen, Übelkeit, Geschmacksstörungen, Geblätsein, Aufstoßen und Verdauungsstörungen
- Lungeninfektion und Lungenentzündung, Lungenkollaps
- Hautgeschwüre, Zysten, rote Flecken im Gesicht oder auf den Oberschenkeln
- Gesichtsschmerzen
- Veränderungen von Testergebnissen zur Blutgerinnung oder zum Blutbild
- Koordinationsverlust der Muskeln, Schädigung von Skelettmuskeln
- Aufmerksamkeitsverlust, Bewusstseinsverlust, Sprachstörungen, Delirium, unnatürliches Träumen
- Brustschmerzen aufgrund von verstopften Arterien, beschleunigter Herzschlag
- Leberschaden, akutes Nierenversagen



- Schwerhörigkeit
- Augenentzündung, Linsentrübung
- Ausbleiben der Menstruation, Vaginalblutung
- Eine Erkrankung, die als posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bezeichnet wird und mit Symptomen wie Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder Konzentrationsstörungen einhergeht
- Starker Anstieg des Blutdrucks (hypertensive Krise)
- Kollabieren der Lunge, wobei Luft in dem Bereich zwischen Lunge und Brustkorb eingeschlossen wird. Dies führt häufig zu Kurzatmigkeit (Pneumothorax)

**Nicht bekannt** (Häufigkeit der Nebenwirkungen auf Grundlage der Daten nicht abschätzbar)

- Herzinfarkt
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand, oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arterien-dissektion)
- Entzündung von Blutgefäßen in der Haut (kutane Vaskulitis)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist COMETRIQ aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterkarte nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was COMETRIQ enthält**

Der Wirkstoff ist Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat].

Die COMETRIQ 20-mg-Hartkapseln enthalten Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg Cabozantinib.

Die COMETRIQ 80-mg-Hartkapseln enthalten Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 80 mg Cabozantinib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

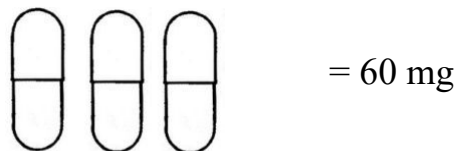
- **Kapselinhalt:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, hochdisperses Siliciumdioxid und Stearinsäure
- **Kapselhülle:** Gelatine und Titandioxid (E171)
  - Die 20-mg-Kapseln enthalten außerdem Eisen(II,III)-oxid (E172)
  - Die 80-mg-Kapseln enthalten außerdem Eisen(III)-oxid (E172)
- **Drucktinte:** Schellack-Glasur, Eisen(II,III)-oxid (E172) und Propylenglycol

### Wie COMETRIQ aussieht und Inhalt der Packung

COMETRIQ 20-mg-Hartkapseln sind grau und tragen den Aufdruck „XL184 20 mg“ auf einer Seite. COMETRIQ 80-mg-Hartkapseln sind orange und tragen den Aufdruck „XL184 80 mg“ auf einer Seite.

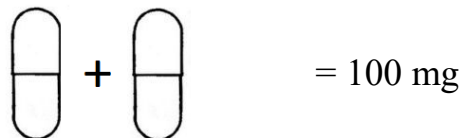
Die COMETRIQ Hartkapseln sind in Blisterkarten verpackt, die nach der verschriebenen Dosis geordnet sind. Jede Blisterkarte enthält genug Arzneimittel für 7 Tage. Jede Reihe der Blisterkarte enthält eine Tagesdosis.

Die Blisterkarte mit der 60-mg-Tagesdosis enthält 21 20-mg-Kapseln, d. h. die Tagesdosen für insgesamt 7 Tage. Jede Reihe Kapseln entspricht einer Tagesdosis und besteht aus drei 20-mg-Kapseln:



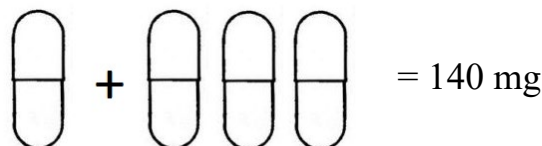
Drei graue Kapseln zu je 20 mg

Die Blisterkarte mit der Tagesdosis zu 100 mg enthält sieben 80-mg-Kapseln und sieben 20-mg-Kapseln als Tagesdosen für insgesamt 7 Tage. Jede Reihe Kapseln entspricht einer Tagesdosis und besteht aus einer 80-mg-Kapsel und einer 20-mg-Kapsel:



Eine orangefarbene Kapsel zu 80 mg + eine graue Kapsel zu 20 mg

Die Blisterkarte mit der Tagesdosis zu 140 mg enthält sieben 80-mg-Kapseln und 21 20-mg-Kapseln als Tagesdosen für insgesamt 7 Tage. Jede Reihe Kapseln entspricht einer Tagesdosis und besteht aus einer 80-mg-Kapsel und drei 20-mg-Kapseln:



Eine orangefarbene Kapsel zu 80 mg + drei graue Kapseln zu je 20 mg

COMETRIQ Hartkapseln werden auch als 28-Tage-Packung angeboten:

84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag)

56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag)

112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 x 20 mg und 7 x 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag)

Jede 28-Tage-Packung enthält einen ausreichenden Arzneimittelvorrat für 28 Tage.

## **Pharmazeutischer Unternehmer**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankreich

## **Hersteller**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstr. 1 und 2  
73614 Schorndorf  
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens in Verbindung.

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

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

### **Italia**

Ipsen SpA  
Tel: + 39 02 39 22 41

### **България, France, Hrvatska, Slovenija**

Ipsen Pharma  
Франция/France/Francuska/Francija  
Tél: + 33 1 58 33 50 00

### **Latvija**

Ipsen Pharma representative office  
Tel: +371 6762223

### **Česká republika**

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

### **Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel. + 370 700 33305

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

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

### **Magyarország**

Ipsen Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 555 5930

### **Deutschland, Österreich**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Centralpharma Communications  
Tel: +372 60 15 540

### **Polska**

Ipsen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**  
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ  
**Ελλάδα/Greece**  
Τηλ: + 30 210 984 3324

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

**España**  
Ipsen Pharma, S.A.  
Tel: + 34 936 - 858 100

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

**Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**  
Ipsen Pharmaceuticals Limited  
Tel: +44 (0)1753 62 77 77

**Slovenská republika**  
Ipsen Pharma  
Tel: + 420 242 481 821

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Cabozantinib zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht verfügbarer Daten zu kutaner Vaskulitis aus zwei berichteten Fällen mit einer positiven Rechallenge und einem positiven Klasseneffekt, kommt der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Cabozantinib enthalten (Cabometyx und Cometriq) entsprechend zu ändern ist.

In Anbetracht verfügbarer Daten zu Pneumothorax, nämlich eines Ungleichgewichts innerhalb klinischer Studien und eines berichteten Falls in der Literatur, für den eine positive Rechallenge berichtet wurde, sowie unter Berücksichtigung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Cabozantinib und Pneumothorax zumindest möglich ist, schlussfolgert der PRAC, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Cabozantinib enthalten (Cabometyx und Cometriq) entsprechend zu ändern ist.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Cabozantinib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Cabozantinib enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.