

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter
CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter
CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 15,54 mg laktos.

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 31,07 mg laktos.

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 46,61 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter

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

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter

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

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Njurcellscancer (renal cell carcinoma, RCC)

CABOMETYX är indicerat som monoterapi vid avancerad njurcellscancer:

- som första linjens behandling av vuxna med intermediär eller dålig prognos (se avsnitt 5.1)
- hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling (se avsnitt 5.1).

CABOMETYX i kombination med nivolumab är indicerat som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer (se avsnitt 5.1).

Hepatocellulär cancer (hepatocellular carcinoma, HCC)

CABOMETYX är avsett som monoterapi för behandling av hepatocellulär cancer (HCC) hos vuxna som tidigare behandlats med sorafenib.

Differentierad tyreoidcancer (differentiated thyroid carcinoma, DTC)

CABOMETYX är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad differentierad tyreoidcancer (DTC), refraktär eller inte lämpade för radioaktivt jod (RAI) som har progredierat under eller efter tidigare systemisk behandling.

Neuroendokrina tumörer (NET)

CABOMETYX är avsett för behandling av vuxna patienter med inoperabla eller metastaserande, väldifferentierade neuroendokrina tumörer utanför pankreas (epNET) och i pankreas (pNET) som har progredierat efter minst en tidigare systemisk behandling, som inte är en somatostatinanalog.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

CABOMETYX tabletter och kabozantinib kapslar är inte bioekvivalenta och får inte bytas ut mot varandra (se avsnitt 5.2).

CABOMETYX som monoterapi

För RCC, HCC, DTC och NET är den rekommenderade dosen av CABOMETYX 60 mg en gång dagligen. Behandlingen bör fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

CABOMETYX i kombination med nivolumab vid första linjens behandling av avancerad njurcellscancer

Den rekommenderade dosen av CABOMETYX är 40 mg en gång dagligen i kombination med nivolumab infusionsvätska, lösning, som administreras intravenöst antingen 240 mg varannan vecka **eller** 480 mg var fjärde vecka, **eller** med nivolumab injektionsvätska, lösning, som administreras subkutant antingen 600 mg varannan vecka eller 1200 mg var fjärde vecka. Behandlingen bör fortsätta till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Behandling med nivolumab bör fortsätta till sjukdomsprogress, oacceptabel toxicitet eller upp till 24 månader hos patienter utan sjukdomsprogress (se produktresumén för dosering av nivolumab).

Dosmodifiering

Tillfällig utsättning av behandling och/eller dossänkning kan krävas för att hantera misstänkta biverkningar (se tabell 1). När dossänkning är nödvändig vid monoterapi, rekommenderas en minskning till 40 mg dagligen, och därefter till 20 mg dagligen.

När CABOMETYX administreras i kombination med nivolumab, rekommenderas dossänkning av CABOMETYX till 20 mg en gång dagligen, och därefter till 20 mg varannan dag (se nivolumabs produktresumé för rekommenderade dosjusteringar av nivolumab).

Tillfällig utsättning rekommenderas för att hantera toxiciteter av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad 3 eller högre eller intolerabel toxicitet av grad 2. Dossänkning rekommenderas för händelser som, om de kvarstår, kan bli allvarliga eller oacceptabla.

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

Tabell 1: Rekommenderade dosmodificeringar av CABOMETYX för biverkningar

Biverkning och allvarlighetsgrad	Behandlingsmodificering
Biverkningar av grad 1 och grad 2 som är tolerabla och lätta att hantera	Dosjustering krävs vanligtvis inte. Lägg till stödjande behandling om det är indicerat.
Biverkningar av grad 2 som är intolerabla och inte kan hanteras med en dossänkning eller stödjande behandling	Avbryt behandling tills biverkningen avtar till grad ≤ 1 . Lägg till stödjande behandling om det är indicerat. Överväg återinsättning med en reducerad dos.
Biverkningar av grad 3 (utom kliniskt icke-relevanta laboratorieavvikelser)	Avbryt behandling tills biverkningen avtar till grad ≤ 1 . Lägg till stödjande behandling om det är indicerat. Återinsättning med en reducerad dos.
Biverkningar av grad 4 (utom kliniskt icke-relevanta laboratorieavvikelser)	Avbryt behandling. Sätt in lämplig medicinsk behandling. Om biverkningen avtar till grad ≤ 1 , återinsätt med en reducerad dos. Om biverkningen inte förbättras, sätt ut behandlingen permanent.
Ökning av leverenzymmer hos patienter med njurcellscancer som behandlas med CABOMETYX i kombination med nivolumab	
ALAT eller ASAT > 3 gånger ULN men ≤ 10 gånger ULN utan samtidig total bilirubin ≥ 2 gånger ULN	Avbryt behandlingen med CABOMETYX och nivolumab tills dessa biverkningar avtar till grad ≤ 1 . Kortikosteroidbehandling kan övervägas om immunmedierade reaktioner misstänks (se nivolumabs produktresumé). Återinsätt med endast ett av läkemedlen, alternativt kan sekventiell återinsättning av båda läkemedlen övervägas efter återhämtning. Vid återinsättning av nivolumab, se nivolumabs produktresumé.
ALAT eller ASAT > 10 gånger ULN eller > 3 gånger ULN med samtidig total bilirubin ≥ 2 gånger ULN	Avbryt behandling med CABOMETYX och nivolumab permanent. Kortikosteroidbehandling kan övervägas om immunmedierade reaktioner misstänks (se nivolumabs produktresumé).

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

Samtidig behandling med andra läkemedel

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

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Etnicitet

Ingen dosjustering är nödvändig baserat på etnicitet (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

För patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering. Eftersom endast begränsade data är tillgängliga för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B), så kan ingen dosrekommendation ges. Noggrann övervakning av den övergripande säkerheten rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2). Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C), så kabozantinib rekommenderas inte att användas till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt hjärtfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kabozantinib för barn och ungdomar i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men inga doseringsrekommendationer kan fastställas.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom de flesta biverkningar inträffar tidigt under behandlingen, bör läkaren övervaka patienten noga under de första åtta veckorna av behandlingen för att avgöra om det krävs några dosändringar. Biverkningar som i allmänhet uppkommer tidigt inkluderar hypokalcemi, hypokalemi,

trombocytopeni, hypertoni, palmar-plantar erythrodysestesi (PPES), proteinuri och gastrointestinala biverkningar (buksmärta, slemhinneinflammation, förstoppning, diarré, kräkning).

Hantering av misstänkta biverkningar kan kräva tillfälligt behandlingsavbrott eller dosreducering av kabozantinib (se avsnitt 4.2):

Dosreducering och behandlingsavbrott på grund av en biverkning förekom hos 46-67 % respektive 70-84 % av de patienter som behandlades med kabozantinib i de pivotala kliniska monoterapistudierna med RCC (METEOR, CABOSUN), HCC (CELESTIAL), DTC (COSMIC-311) och NET (CABINET). Två dosreduceringar krävdes för 9,4–33 % av patienterna. Mediantiden till första dosreduceringen var 38-106 dagar och till första behandlingsavbrottet 28-68 dagar.

När kabozantinib ges i kombination med nivolumab som första linjens behandling av avancerad RCC, förekom dosreducering samt behandlingsavbrott för kabozantinib på grund av biverkning hos 54,1 % respektive 73,4 % av patienterna i den kliniska studien (CA2099ER). Två dosreduceringar krävdes för 9,4 % av patienterna. Mediantiden till första dosreduceringen var 106 dagar och till första behandlingsavbrottet var 68 dagar.

Levertoxicitet

Avvikelser i leverfunktionstester (ökning av alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT] och bilirubin) har ofta observerats hos patienter som behandlas med kabozantinib. Det rekommenderas att utföra leverfunktionstester (ALAT, ASAT och bilirubin) innan behandling med kabozantinib påbörjas och noggrann övervakning under behandlingen. För patienter där försämrat resultat på leverfunktionstest anses relaterat till kabozantinibbehandling (där ingen alternativ orsak är uppenbar) bör anvisningarna för dosmodifiering i Tabell 1 följas (se avsnitt 4.2).

När kabozantinib ges i kombination med nivolumab, har högre frekvenser av ALAT- och ASAT-förhöjningar av grad 3 och 4 rapporterats i förhållande till monoterapi med kabozantinib hos patienter med avancerad njurcellscancer (se avsnitt 4.8). Leverenzymerna bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas samt regelbundet under behandlingen. Riktlinjer för medicinsk hantering för båda läkemedlen bör följas (se avsnitt 4.2 samt nivolumabs produktresumé).

Sällsynta fall av vanishing bile duct syndrome (förlust av gallgångar) har rapporterats. Samtliga fall har inträffat hos patienter som har fått immuncheckpointhämmare, antingen före eller tillsammans med kabozantinibbehandling.

Kabozantinib elimineras huvudsakligen via levern. Noggrannare övervakning av den övergripande säkerheten rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.2 och 5.2). En högre relativ andel patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) utvecklade hepatisk encefalopati under kabozantinibbehandling. Kabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C, se avsnitt 4.2).

Hepatisk encefalopati

I HCC-studien (CELESTIAL) rapporterades hepatisk encefalopati oftare i kabozantinib- än i placeboarmen. Kabozantinib har förknippats med diarré, kräkningar, minskad aptit och elektrolytavrisker. Hos patienter med hepatocellulär cancer och nedsatt leverfunktion kan dessa icke-hepatiska effekter vara utlösande faktorer för utveckling av hepatisk encefalopati. Patienterna ska övervakas angående tecken och symptom på hepatisk encefalopati.

Perforeringar och fistlar

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

Gastrointestinala (GI) besvär

Diarré, illamående/kräkningar, nedsatt aptit och stomatit/oral smärta var några av de vanligast rapporterade GI-händelserna (se avsnitt 4.8). Snabb medicinsk hantering, inklusive stödjande vård med antiemetika, antidiarroika eller antacida, bör sättas in för att förhindra uttorkning, obalans i elektrolyterna och viktnedgång. Behandlingsavbrott, dosreducering eller permanent utsättning av kabozantinib bör beaktas vid bestående eller återkommande betydande GI-biverkningar (se Tabell 1).

Tromboemboliska händelser

Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och arteriell tromboembolism, ibland dödlig, har observerats med kabozantinib. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. I HCC-studien (CELESTIAL) observerades portaventrombos med kabozantinib, inklusive ett dödsfall. Patienter med en historik av invasion i portavenen föreföll ha en högre risk att utveckla portaventrombos. Kabozantinib ska sättas ut för patienter som får en akut myokardinfarkt eller någon annan kliniskt signifikant tromboembolisk komplikation. I CABINET-studien var frekvensen av venös tromboembolism högre i pNET-kohorten (19 %) jämfört med epNET-kohorten (3,8 %) hos patienter som fick kabozantinib.

Blödning

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

I HCC-studien (CELESTIAL), rapporterades dödliga blödningar med högre incidens för kabozantinib jämfört med placebo. Riskfaktorer för svår blödning i populationen med avancerad hepatocellulär cancer kan innefatta tumörinvasion av större blodkärl och underliggande levercirros som resulterar i esofageala bräck, portahypertension och trombocytopeni. I CELESTIAL-studien uteslöts patienter som hade samtidig behandling med blodförtunnande läkemedel eller trombocyttaggregationshämmare. Individer med obehandlade eller ofullständigt behandlade bräck med blödning eller hög risk för blödning uteslöts också från denna studie. I studien på kabozantinib i kombination med nivolumab vid första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (CA2099ER) exkluderades patienter med antikoagulantia vid terapeutiska doser.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användning av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan kabozantinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Trombocytopeni

I HCC-studien (CELESTIAL), DTC-studien (COSMIC-311) och NET-studien (CABINET) rapporterades trombocytopeni och minskat antal blodplättar. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandling med kabozantinib och dosen anpassas efter trombocytopenins svårighetsgrad (se Tabell 1).

Sårkomplikationer

Sårkomplikationer har observerats med kabozantinib. Om möjligt ska behandling med kabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp eller invasiva tandingrepp. Beslut om återupptagande av behandling med kabozantinib efter operation ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårhäkning. Kabozantinib ska avbrytas för patienter med sårhjäkningskomplikationer som kräver medicinsk intervention.

Hypertoni

Hypertoni, inklusive hypertensiv kris har observerats med kabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av kabozantinib. Efter initering av kabozantinib, ska blodtrycket övervakas tidigt och regelbundet och behandlas vid behov med lämplig blodtryckssänkande behandling. Vid bestående förhöjning av blodtrycket trots blodtryckssänkande läkemedel ska behandling med kabozantinib avbrytas tills blodtrycket är kontrollerat. Därefter kan behandling med kabozantinib återupptas med reducerad dos. Kabozantinib ska sättas ut vid allvarlig och ihållande hypertoni trots blodtryckssänkande behandling och dosreducering av kabozantinib. Vid hypertonisk kris ska kabozantinib sättas ut.

Osteonekros

Fall av osteonekros i käken har observerats med kabozantinib. En munundersökning bör genomföras före insättning av kabozantinib och regelbundet under behandlingen. Patienter bör instrueras i god munhygien. Behandlingen med kabozantinib bör om möjligt avbrytas minst 28 dagar före planerad tandkirurgi eller invasiva tandingrepp. Försiktighet är indicerat i patienter som får preparat förknippade med osteonekros i käken, såsom bisfosfonater. Kabozantinib bör sättas ut för patienter som får osteonekros i käken.

Palmar-plantar erytrodysestesi

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

Proteinuri

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

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har observerats med kabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampanfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Behandlingen med kabozantinib bör sättas ut för patienter med PRES.

Förlängning av QT-intervall

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

Sköldkörtelrubbingar

Laboratoriska baslinjemätningar av sköldkörtelfunktionen rekommenderas hos alla patienter. Patienter med redan förekommande hypotyreos eller hypertyreos bör behandlas enligt gällande medicinsk praxis innan behandling med kabozantinib påbörjas. Alla patienter bör hållas under noggrann övervakning för tecken och symptom på sköldkörtelrubbingar under behandlingen med kabozantinib. Sköldkörtelfunktion bör kontrolleras regelbundet under behandlingen med kabozantinib. Patienter som utvecklar sköldkörtelrubbing bör behandlas enligt gällande medicinsk praxis.

Biokemiska laborietestavvikelser

Kabozantinib har förknippats med ökad incidens av elektrolytavvikelser (inklusive hypo- och hyperkalemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyponatremi). Hypokalcemi har observerats i en högre frekvens och/eller ökad svårighetsgrad (inklusive grad 3 och 4) med kabozantinib hos patienter med tyreoidcancer i jämförelse med patienter med andra cancertyper. Det rekommenderas att biokemiska parametrar övervakas under behandling med kabozantinib och att lämplig ersättningsbehandling sätts in vid behov enligt klinisk praxis. Fall av hepatisk encefalopati hos patienter med hepatocellulär cancer kan anses bero på utvecklingen av elektrolytstörningar. Behandlingsavbrott, dosreducering eller

permanent utsättning av kabozantinib bör övervägas vid bestående eller återkommande signifikanta avvikelser (se Tabell 1).

CYP3A4-inducerare och -hämmare

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

P-glykoproteinsubstrat

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

MRP2-hämmare

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

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på kabozantinib

CYP3A4-hämmare och -inducerare

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

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

Medel som förändrar pH i magsäcken

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

MRP2-hämmare

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

Sekvestreringsmedel för gallsalt

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

Effekten av kabozantinib på andra läkemedel

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

Effekten av kabozantinib på warfarins farmakokinetik har inte studerats. En interaktion med warfarin kan vara möjlig. I händelse av en sådan kombination, bör INR-värdet övervakas.

P-glykoproteinsubstrat

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor måste avrådas från att bli gravida medan de tar kabozantinib. Kvinnliga partners till manliga patienter som tar kabozantinib måste också undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partners under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Eftersom p-piller möjligen inte anses vara ett "effektivt preventivmedel" ska de användas tillsammans med en annan metod, exempelvis en barriärmetod (se avsnitt 4.5).

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kabozantinib som monoterapi

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste allvarliga biverkningarna hos patienterna med njurcellscancer (incidensen ≥ 1 %) är pneumoni, buksmärta, diarré, illamående, hypertoni, blodproppar, hyponatremi, lungemboli, kräkningar, dehydrering, trötthet, asteni, minskad aptit, djup ventrombos, yrsel, hypomagnesemi och palmar-plantar erytrodysestesi (PPES).

De vanligaste allvarliga biverkningarna hos patienterna med hepatocellulär cancer (incidensen ≥ 1 %) är hepatisk encefalopati, asteni, trötthet, PPES, diarré, hyponatremi, kräkningar, buksmärta och trombocytopeni.

De vanligaste allvarliga biverkningarna hos patienterna med differentierad tyreoideacancer (incidensen ≥ 1 %) är diarré, pleurautgjutning, pneumoni, lungembolism, hypertoni, anemi, djup ventrombos, hypokalcemi, osteonekros i käke, smärta, PPES, kräkningar och nedsatt njurfunktion.

De vanligaste allvarliga biverkningarna hos patienterna med neuroendokrina tumörer (incidensen ≥ 1 %) är hypertoni, trötthet, lungembolism, kräkningar, diarré, illamående och emboli.

De vanligaste biverkningarna oavsett grad (som uppkommit hos minst 25 % av patienterna) hos patienterna med njurcellscancer, hepatocellulär cancer, differentierad tyreoideacancer och neuroendokrina tumörer var diarré, trötthet, illamående, minskad aptit, PPES och hypertoni.

Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterats i den sammanslagna datan för patienter som behandlats med kabozantinib som monoterapi vid njurcellscancer, hepatocellulär cancer, differentierad tyreoideacancer och neuroendokrina tumörer (n=1355) eller som rapporterats efter marknadsföring av kabozantinib listas i tabell 2. Biverkningarna listas efter MedDRAs organsystemklassificering och frekvenskategorier. Frekvenser baseras på alla grader och definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier eller efter marknadsföring hos patienter som behandlats med kabozantinib som monoterapi

Infektioner och infestationer	
Vanliga	abscess, pneumoni
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	anemi, trombocytopeni
Vanliga	neutropeni, lymfopeni
Endokrina systemet	
Mycket vanliga	hypotyreos*
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	minskad aptit, hypomagnesemi, hypokalemi, hypoalbuminemi, hypokalcemi
Vanliga	uttorkning, hypofosfatemi, hyponatremi, hyperkalemi, hyperbilirubinemi, hyperglykemi, hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	dysgeusi, huvudvärk, yrsel
Vanliga	perifer neuropati ^a
Mindre vanliga	kramp, cerebrovaskulär händelse, reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom

Öron och balansorgan	
Vanliga	tinnitus
Hjärtat	
Mindre vanliga	akut hjärtinfarkt
Blodkärl	
Mycket vanliga	hypertoni, blödning ^{b*}
Vanliga	ventrombos ^c , hypotoni, emboli
Mindre vanliga	hypertensiv kris, arteriell trombos, artäremboli
Ingen känd frekvens	aneurysmer och arteriella dissektioner
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	dysfoni, dyspné, hosta
Vanliga	lungembolism, allergisk rinit
Mindre vanliga	pneumothorax
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré [*] , illamående, kräkning, stomatit, förstoppning, buksmärta, dyspepsi
Vanliga	gastrointestinal perforation ^g , pankreatit, fistel [*] , gastroesofageal refluxsjukdom, hemorrojder, oral smärta, muntorrhet, dysfagi, gasbildning
Mindre vanliga	glossodyn
Lever och gallvägar	
Vanliga	hepatisk encefalopati [*]
Mindre vanliga	kolestatisk hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	palmar-plantar erytrodysestesi, hudutslag ^f
Vanliga	pruritus, alopeci, torr hud, förändrad hårfärg, hyperkeratos, erytem
Ingen känd frekvens	kutan vaskulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	smärta i extremitet, artralgi
Vanliga	muskelspasmer
Mindre vanliga	osteonekros i käken
Njurar och urinvägar	
Vanliga	proteinuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	trötthet, mukosal inflammation, asteni, perifera ödem
Undersökningar^d	
Mycket vanliga	viktnedgång, förhöjt ALAT, ASAT i serum, förhöjt alkaliskt fosfat i blod
Vanliga	förhöjt GGT, förhöjt blodkreatinin, förhöjt amylas, förhöjt lipas, förhöjt blodkolesterol, förhöjda triglycerider i blodet, minskat leukocytantal
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer	
Mindre vanliga	sårkomplikationer ^e

^{*}Se avsnitt 4.8 Beskrivning av utvalda biverkningar för ytterligare karaktärisering.

^a Inklusive polyneuropati; perifer neuropati är främst sensorisk

^b Inklusive epistaxis som den vanligaste rapporterade biverkningen

^c All ventrombos inklusive djup ventrombos

^d Baserat på rapporterade biverkningar

^e Försämrade läkning, sårkomplikationer och sårlossning

^f Utslag är en sammansatt term som inkluderar dermatit, akneiform dermatit, bullös dermatit, exfolierande utslag, erytematöst hudutslag, follikulärt hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag, kliande hudutslag och läkemedelsutslag.

§ Fall med dödlig utgång har rapporterats

Kabozantinib i kombination med nivolumab vid första linjens behandling av avancerad njurcellscancer

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

När kabozantinib administreras i kombination med nivolumab, se nivolumabs produktresumé innan behandlingen påbörjas. För ytterligare information om nivolumabs säkerhetsprofil vid monoterapi, se nivolumabs produktresumé.

I ett dataset för kabozantinib 40 mg en gång dagligen i kombination med nivolumab 240 mg varannan vecka vid njurcellscancer (n=320), med en minsta uppföljningstid på 16 månader, är de vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 1 % incidens) diarré, pneumonit, lungemboli, pneumoni, hyponatremi, pyrexia, binjurebarksvikt, kräkning, uttorkning.

De vanligaste biverkningarna (≥ 25 %) var diarré, trötthet, palmar-plantar erytrodysestesi, stomatit, muskuloskeletal smärta, hypertension, hudutslag, hypotyreos, minskad aptit, illamående, buksmärta. Majoriteten av biverkningarna var milda till måttliga (grad 1 eller 2).

Biverkningstabell

Biverkningar som identifierades i den kliniska studien av kabozantinib i kombination med nivolumab är listade i tabell 3 enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvenskategorier.

Frekvenserna baseras på alla grader och definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar av kabozantinib i kombination med nivolumab

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	övre luftvägsinfektioner
Vanliga	pneumoni
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	eosinofili
Immunsystemet	
Vanliga	överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion)
Mindre vanliga	infusionsrelaterad överkänslighetsreaktion
Endokrina systemet	
Mycket vanliga	hypotyreos, hypertyreos
Vanliga	binjurebarksvikt
Mindre vanliga	hypofysit, tyreoidit
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	minskad aptit
Vanliga	uttorkning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	dysgeusi, yrsel, huvudvärk
Vanliga	perifer neuropati
Mindre vanliga	autoimmun encefalit, Guillain-Barrés syndrom, myasteniskt syndrom
Öron och balansorgan	
Vanliga	tinnitus
Ögon	
Vanliga	torra ögon, dimsyn
Mindre vanliga	uveit
Hjärtat	
Vanliga	förmaksflimmer, takykardi

Mindre vanliga	myokardit
Blodkärl	
Mycket vanliga	hypertension
Vanliga	trombos ^a
Mindre vanliga	artäremboli
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	dysfoni, dyspné, hosta
Vanliga	pneumonit, lungembolism, epistaxis, pleural effusion
Mindre vanliga	pneumothorax
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, kräkning, illamående, förstoppning, stomatit, buksmärta, dyspepsi
Vanliga	kolit, gastrit, oral smärta, muntorrhet, hemorrojder
Mindre vanliga	pankreatit, tunntarmsperforering ^b , glossodyn
Lever och gallvägar	
Vanliga	hepatit
Ingen känd frekvens	vanishing bile duct syndrome (förlust av gallgångar) ^c
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	palmar-plantar erytrodysestesi, hudutslag ^d , pruritus
Vanliga	alopeci, torr hud, erytem, förändrad hårfärg
Mindre vanliga	psoriasis, urtikaria
Ingen känd frekvens	Kutan vaskulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta ^e , artralgi, muskelspasmer
Vanliga	artrit
Mindre vanliga	myopati, osteonekros i känen, fistel
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	proteinuri
Vanliga	njursvikt, akut njurskada
Mindre vanliga	nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	trötthet, pyrex, ödem
Vanliga	smärta, bröstsmärta
Undersökningar^f	
Mycket vanliga	förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, hypofosfatemi, hypokalcemi, hypomagnesemi, hyponatremi, hyperglykemi, lymfopeni, förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjt lipas, förhöjt amylas, trombocytopeni, förhöjt kreatinin, anemi, leukopeni, hyperkalemi, neutropeni, hyperkalcemi, hypoglykemi, hypokalemi, förhöjt totalt bilirubin, hypermagnesemi, hypernatremi, viktnedgång
Vanliga	förhöjt blodkolesterol, hypertriglyceridemi

Biverkningsfrekvenserna som presenteras i tabell 3 beror inte nödvändigtvis enbart på kabozantinib, utan kan innefatta bidrag från underliggande sjukdom eller från nivolumab som används i kombination.

^a Trombos är en sammansatt term som inkluderar portventrombos, pulmonell ventrombos, pulmonell trombos, aortatrombos, arteriell trombos, djup ventrombos, bäckenvenstrombos, vena cava-trombos, venös trombos, venös trombos i extremiteter.

^b Dödsfall har rapporterats.

^c Med tidigare eller samtidig exponering för immuncheckpointhämmare.

^d Utslag är en sammansatt term som inkluderar dermatit, acneiform dermatit, bullös dermatit, exfoliativt utslag, erytematöst utslag, follikelutslag, makulärt utslag, makulopapulärt utslag, papulärt utslag, pruritiska utslag och läkemedelsutslag.

- ^e Muskuloskeletal smärta är en sammansatt term som inkluderar ryggsmärta, bensmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal obehag, myalgi, nacksmärta, smärta i extremiteter, spinal smärta.
- ^f Frekvenser av laboratoriska testvärden återspeglar andelen patienter som upplevde en försämring från baslinjen i laboratoriemätningar med undantag för viktnedgång, ökat kolesterol i blodet och hypertriglyceridemi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Data för nedanstående reaktioner är baserade på patienter som fått CABOMETYX 60 mg peroralt en gång dagligen som monoterapi i den pivotala RCC-studien efter tidigare VEGF-riktad behandling och för behandlingsnaiv RCC, i HCC efter tidigare systemisk behandling, i DTC för patienter som är refraktära eller inte lämpliga för redoaktivt jod (RAI) som har progredierat under eller efter tidigare systemisk behandling, i NET som har progredierat efter tidigare systemisk behandling eller patienter som fått CABOMETYX 40 mg peroralt en gång dagligen i kombination med nivolumab vid första linjens behandling av avancerad RCC (avsnitt 5.1).

Gastrointestinal perforering (se avsnitt 4.4)

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

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

I HCC-studien (CELESTIAL) rapporterades gastrointestinala perforeringar hos 0,9 % av patienterna som behandlats med kabozantinib (4/467). Alla händelser var av grad 3 eller 4. Mediantiden till debut var 5,9 veckor. I DTC-studien (COSMIC-311), rapporterades gastrointestinal perforering av grad 4 hos en av patienterna (0,6 %) som behandlats med kabozantinib och uppkom efter 14 veckors behandling.

I NET-studien (CABINET), rapporterades gastrointestinala perforeringar hos 1,3 % av patienter som behandlats med kabozantinib (3/227). Händelserna var av grad 3, 4 och 5. Mediantiden till debut var 21,6 veckor. I kombination med nivolumab vid avancerad RCC vid första linjens behandling (CA2099ER) var incidensen av GI-perforeringar 1,3 % (4/320) hos de behandlade patienterna. En händelse var av grad 3, två händelser var av grad 4 och en händelse var av grad 5 (dödlig).

Dödliga perforeringar har förekommit i det kliniska kabozantinib-programmet.

Hepatisk encefalopati (se avsnitt 4.4)

I HCC-studien (CELESTIAL) rapporterades hepatisk encefalopati (hepatisk encefalopati, encefalopati, hyperammonemisk encefalopati) hos 5,6 % av patienterna som behandlats med kabozantinib (26/467); varav grad 3-4-händelser var 2,8 % och en (0,2 %) grad 5-händelse. Mediantiden till debut var 5,9 veckor.

I NET-studien (CABINET), rapporterades hepatisk encefalopati hos 0,9 % av patienterna som behandlats med kabozantinib (2/227). Det var en händelse av grad 3 (0,4 %) för vilken mediantiden till debut var 14,3 veckor.

Inga fall av hepatisk encefalopati rapporterades i RCC-studierna (METEOR, CABOSUN och CA2099ER) och i DTC-studien (COSMIC-311).

Diarré (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (METEOR), rapporterades diarré hos 74 % av RCC-patienterna som behandlats med kabozantinib (245/331); varav grad 3-4-händelser var 11 %. Mediantiden till debut var 4,9 veckor.

I RCC-studien med behandlingsnaiv RCC (CABOSUN) rapporterades diarré hos 73 % av patienterna som behandlats med kabozantinib (57/78), varav grad 3-4-händelser var 10 %.

I HCC-studien (CELESTIAL) rapporterades diarré hos 54 % av patienterna som behandlats med kabozantinib (251/467), varav grad 3-4-händelser var 9,9 %. Mediantiden till debut av alla händelser var 4,1 veckor. Diarrén ledde till dosjusteringar, behandlingsavbrott och permanent utsättning hos 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) respektive 5/467 (1 %) av patienterna.

I DTC-studien (COSMIC-311) rapporterades diarré hos 62 % av patienterna som behandlats med kabozantinib (105/170), varav grad 3-4 händelser var 7,6 %. Diarrén ledde till dosreduceringar och behandlingsavbrott hos 24/170 (1 %) respektive 36/170 (21 %) av patienterna.

I NET-studien (CABINET), rapporterades diarré hos 63 % av patienterna som behandlats med kabozantinib (144/227), varav 8,4 % var grad 3-händelser, inga grad 4 händelser. Mediantiden till debut av grad 3-händelser var 5,1 veckor.

I kombination med nivolumab vid avancerad RCC vid första linjens behandling (CA2099ER) rapporterades incidensen av diarré hos 64,7 % (207/320) av de behandlade patienterna, händelser av grad 3-4 hos 8,4 % (27/320). Mediantiden till utveckling av alla händelserna var 12,9 veckor. Dosfördröjning eller dosreducering inträffade hos 26,3 % (84/320) respektive utsättning hos 2,2 % (7/320) av patienter med diarré.

Fistlar (se avsnitt 4.4)

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

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

I HCC-studien (CELESTIAL) rapporterades fistlar hos 1,5 % (7/467) av HCC-patienterna. Mediantiden till debut var 14 veckor.

I DTC-studien (COSMIC-311), rapporterades fistlar (två anala och ett i svalg) hos 1,8 % (3/170) av patienter som behandlats med kabozantinib.

I NET-studien (CABINET), rapporterades fistlar (två anala och en i gallgång) hos 1,3 % (3/227) av patienterna som behandlats med kabozantinib. Analfistel var av grad 1 och 3, gallgångsfistel var av grad 2. Mediantiden till debut var 19,3 veckor.

I kombination med nivolumab vid avancerad RCC vid första linjens behandling (CA2099ER) rapporterades incidensen av fistlar hos 0,9 % (3/320) av de behandlade patienterna och svårighetsgraden var grad 1.

Dödliga fistlar har förekommit i det kliniska kabozantinib-programmet.

Blödning (se avsnitt 4.4)

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

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

I HCC-studien (CELESTIAL) var incidensen av svåra blödningshändelser (grad ≥ 3) 7,3 % för patienter som behandlats med kabozantinib (34/467). Mediantiden till debut var 9,1 veckor.

I DTC-studien (COSMIC-311), var incidensen av svåra blödningshändelser (grad ≥ 3) 2,4 % för patienter som behandlats med kabozantinib (4/170). Mediantiden till debut var 11,5 veckor.

I NET-studien (CABINET), var incidensen av svåra blödningshändelser (grad ≥ 3) 1,8 % hos patienter som behandlats med kabozantinib (4/227). Mediantiden till debut var 14,1 veckor.

I kombination med nivolumab vid avancerad RCC vid första linjens behandling (CA2099ER) var incidensen $\geq$ grad 3-blödningar 1,9 % (6/320) hos de behandlade patienterna.

Dödliga blödningar har förekommit i det kliniska kabozantinib-programmet.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) (se avsnitt 4.4)

Inget fall av PRES rapporterades i METEOR-, CABOSUN-, CA2099ER- eller CELESTIAL-studierna, men PRES har rapporterats hos en av patienterna i DTC-studien (COSMIC-311) och hos en patient i NET-studien (CABINET). PRES har i sällsynta fall rapporterats i andra kliniska studier (hos 2/4872 patienter; 0,04 %).

Förhöjda leverenzymmer när kabozantinib kombineras med nivolumab vid njurcellscancer

I en klinisk studie av tidigare obehandlade patienter med RCC som fick kabozantinib i kombination med nivolumab sågs en högre incidens av förhöjt ALAT (10,1 %) och förhöjt ASAT (8,2 %) av grad 3 och 4 i förhållande till kabozantinib monoterapi hos patienter med avancerad RCC (ALAT ökade med 3,6 % och ASAT ökade med 3,3 % i METEOR-studien). Mediantiden till utveckling av förhöjt ALAT eller ASAT av grad > 2 var 10,1 veckor (intervall: 2 till 106,6 veckor; $n = 85$). Hos 91 % av patienterna med förhöjt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 , gick förhöjningarna tillbaka till grad 0-1 med en mediantid för tillbakagång på 2,3 veckor (intervall: 0,4 till 108,1 veckor).

Bland de 45 patienter med förhöjt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 som åter behandlades med antingen kabozantinib (n = 10) eller nivolumab (n = 10) administrerat som monoterapi eller med båda (n = 25), observerades återfall av förhöjt ALAT eller ASAT grad ≥ 2 hos 4 patienter som fick kabozantinib, hos 3 patienter som fick nivolumab och hos 8 patienter som fick både kabozantinib och nivolumab.

Hypotyreos

I RCC-studien (METEOR) var incidensen av hypotyreos 21 % (68/331).

I den behandlingsnaiva RCC-studien (CABOSUN) var incidensen av hypotyreos 23 % (18/78) hos kabozantinibbehandlade RCC-patienter.

I HCC-studien (CELESTIAL) var incidensen av hypotyreos 8,1 % (38/467) hos kabozantinibbehandlade patienter och grad 3-händelser hos 0,4 % (2/467).

I DTC-studien (COSMIC-311), var incidensen av hypotyreos 2,4 % (4/170), alla av grad 1–2, utan behov av ändringar i behandlingen.

I NET-studien (CABINET), var incidensen av hypotyreos 26 % (59/227) hos patienter som behandlats med kabozantinib, alla av grad 1–2.

I kombination med nivolumab vid avancerad RCC vid första linjens behandling (CA2099ER) var incidensen av hypotyreos 35,6 % (114/320) av de behandlade patienterna.

Pediatrisk population (se avsnitt 5.1)

I studien ADVL1211, en begränsad doseskaleringsstudie av kabozantinib hos pediatriska och tonåriga patienter med återkommande eller refraktära solida tumörer inklusive CNS-tumörer observerades följande händelser: förhöjt ASAT (mycket vanligt, 76,9 %), förhöjt ALAT (mycket vanligt, 71,8 %), minskat antal lymfocyter (mycket vanligt, 48,7 %), minskat antal neutrofiler (mycket vanligt, 35,9 %) och förhöjt lipas (mycket vanligt, 33,3 %) vid en högre frekvens hos alla försökspersoner i alla dosgrupper som ingick i säkerhetspopulationen (N=39), jämfört med vuxna. De ökade frekvenserna för dessa patienter gäller alla grader samt grad 3/4 av dessa biverkningar. De rapporterade biverkningarna överensstämmer kvalitativt med den kända säkerhetsprofilen för kabozantinib i vuxna populationer. Det låga antalet försökspersoner utesluter dock en slutgiltig bedömning av trender och frekvenser och ytterligare jämförelse med kabozantinibs kända säkerhetsprofil.

I studien ADVL1622 av kabozantinib hos barn och unga vuxna med följande solida tumör-strata: Ewing sarkom, rhabdomyosarkom, icke-rhabdomyosarkom mjukdelssarkom (NRSTS), osteosarkom, Wilms tumör och andra sällsynta solida tumörer (icke-statistisk kohort), säkerhetsprofilen för kabozantinibbehandlade barn och unga vuxna i alla strata var jämförbar med den som observerades hos vuxna som behandlades med kabozantinib.

Vidgning av fysen har observerats hos barn med öppna tillväxtplattor som behandlades med kabozantinib.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX07.

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Hjärtelektrofysiologi

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

Klinisk effekt och säkerhet

Njurcellscancer

Randomiserad studie av patienter med njurcellscancer som tidigare genomgått vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling (METEOR)

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

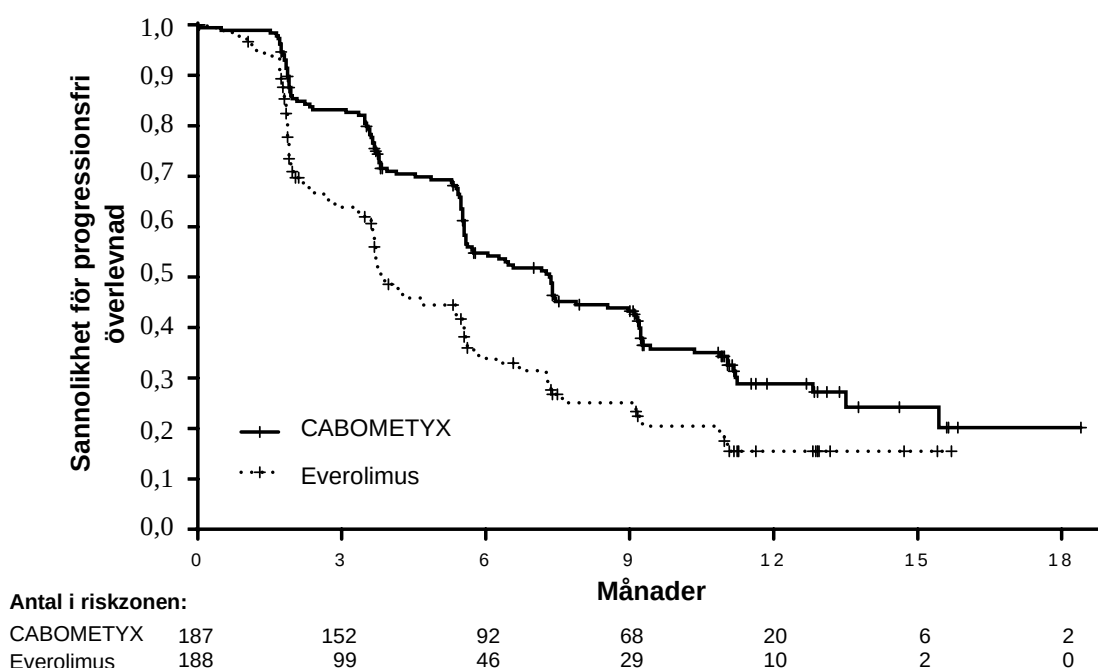
Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var likartade mellan kabozantinib och everolimusarmarna. Majoriteten av patienterna var män (75 %), med en medianålder på 62 år. Sjuttioen procent (71 %) fick endast en tidigare VEGFR TKI; 41 % av patienterna fick sunitinib som sin enda tidigare VEGFR TKI.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

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

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

Objektiva svarsfrekvensfynd sammanfattas i tabell 5.

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

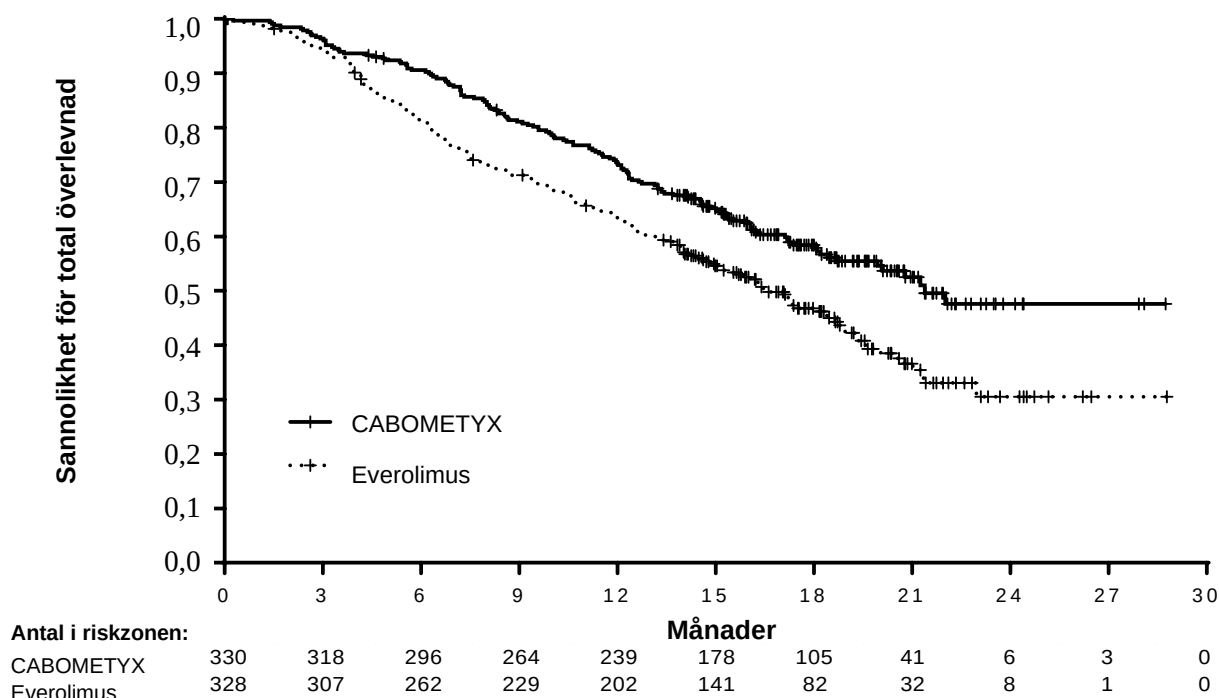


Tabell 4: Sammanfattning av PFS-fynd enligt oberoende radiologisk granskningskommitté hos RCC-patienter efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling (METEOR)

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

¹ stratifierat log-rank-test

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



Tabell 5: Sammanfattning av ORR-resultat per granskning av oberoende radiologisk kommitté (IRC) och prövarens granskning hos RCC-patienter efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling

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

¹ chi-två-test

Randomiserad studie vid behandlingsnaiva njurcellscancerpatienter (CABOSUN)

Säkerheten och effekten av CABOMETYX vid behandling av behandlingsnaiv njurcellscancer utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie (CABOSUN). Patienter (N=157) med tidigare obehandlad, lokalt avancerad eller metastaserande RCC med en klarcellskomponent randomiserades (1:1) till kabozantinib (N=79) eller sunitinib (N=78). Patienterna var tvungna att ha intermediär eller dålig prognos som riskgruppskategori enligt International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Patienterna stratifierades utifrån IMDC-riskgrupp och närvaro av benmetastaser (ja/nej). Cirka 75 % av patienterna genomgick en nefrektomi före behandlingens början.

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

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

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

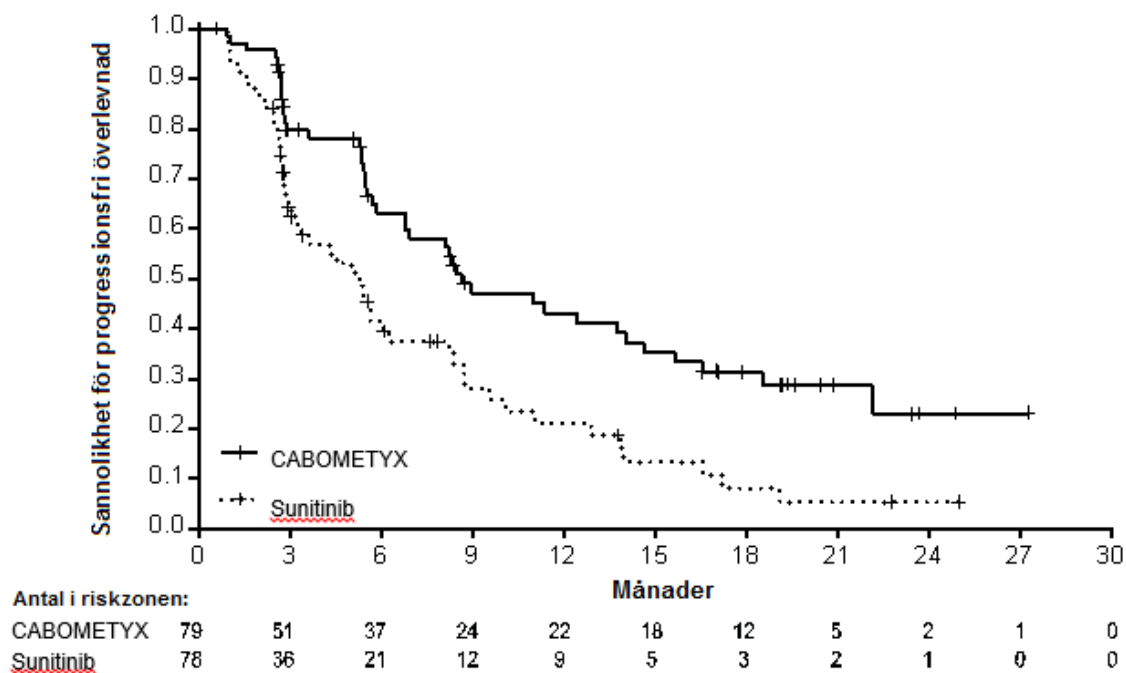
En statistiskt signifikant förbättring av PFS, som bedömdes retrospektivt av en blindad oberoende radiologisk kommitté (IRC), visades för kabozantinib jämfört med sunitinib (Figur 3 och Tabell 6). Resultaten från prövarens och IRC:s granskning av PFS var överensstämmande.

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

Behandling med kabozantinib associerades med längre överlevnad jämfört med sunitinib (Tabell 6). Studien saknade power för OS-analys och datan var inte tillräckligt utvecklad.

Resultatet för objektiv svarsfrekvens (ORR) är sammanfattat i Tabell 6.

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



Tabell 6: Effektnresultat hos behandlingsnaiva RCC-patienter (ITT population, CABOSUN)

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

^a I enlighet med EU censoring

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

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

Randomiserad fas 3-studie av kabozantinib i kombination med nivolumab vs. sunitinib (CA2099ER)

Säkerheten och effekten av kabozantinib 40 mg peroralt dagligen i kombination med nivolumab 240 mg intravenöst varannan vecka för första linjens behandling av avancerad / metastaserad RCC utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA2099ER). Studien inkluderade patienter (18 år eller äldre) med avancerad eller metastaserad RCC med en klar cellkomponent, Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 70 %, och mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1 oavsett deras PD-L1-status eller IMDC-riskgrupp. Studien uteslöt patienter med autoimmun sjukdom eller andra medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression, patienter som tidigare behandlats med en anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 eller anti-CTLA-4-antikropp, dåligt kontrollerad hypertoni trots blodtryckssänkande behandling, aktiva hjärnmetastaser och okontrollerad binjureinsufficiens. Patienterna stratifierades med IMDC-prognosvärde, PD-L1-tumöruttryck och region.

Totalt 651 patienter randomiserades till antingen kabozantinib 40 mg peroralt en gång dagligen i kombination med nivolumab 240 mg (n = 323) intravenöst varannan vecka eller sunitinib (n = 328) 50 mg peroralt dagligen i 4 veckor följt av 2 veckors uppehåll. Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet med nivolumabadministrering i upp till 24 månader. Behandling efter initial prövarbedömd progression enligt RECIST version 1.1 tilläts om prövaren bedömde att patienten tolererade behandlingen och hade klinisk nytta av studieläkemedlet. Första tumörbedömningen efter baslinjen utfördes 12 veckor (± 7 dagar) efter randomisering. Efterföljande tumörbedömningar inträffade var sjätte vecka (± 7 dagar) fram till och med vecka 60, därefter var 12:e vecka (± 14 dagar) till radiologisk progress, bekräftad av Blinded Independent Central review (BICR).

Den primära effektparametern var PFS vilken bestäms enligt en BICR. Ytterligare effektmått inkluderade OS och ORR som viktiga sekundära resultatmått.

Baslinjeegenskaperna var generellt likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 61 år (intervall: 28-90) med 38,4 % ≥ 65 år och 9,5 % ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var män (73,9 %) och vita (81,9 %). Åtta procent av patienterna var asiatiska, 23,2 % och 76,5 % av patienterna hade en KPS på 70 till 80 % respektive 90 till 100 % vid baslinjen. Patientfördelningen enligt IMDC-riskkategorier var 22,6 % god, 57,6 % intermediär respektive 19,7 % dålig. För tumöruttryck av PD L1, hade 72,5 % av patienterna PD-L1-uttryck <1 % eller obestämbart och 24,9 % av patienterna hade PD-L1-uttryck ≥ 1 %. Sarkomatoid tumör påvisades hos 11,5 % av patienterna. Mediantiden för behandling var 14,26 månader (intervall: 0,2-27,3 månader) för patienter som behandlades med kabozantinib i kombination med nivolumab och 9,23 månader (intervall: 0,8-27,6 månader) hos sunitinibbehandlade patienter.

Studien visade en statistiskt signifikant fördel i PFS, OS och ORR för patienter randomiserade till kabozantinib i kombination med nivolumab jämfört med sunitinib.

Effektresultat från den primära analysen (minsta uppföljningstid 10,6 månader; medianuppföljningstid 18,1 månader) visas i tabell 7.

Tabell 7: Effektresultat (CA2099ER)

	kabozantinib + nivolumab (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Progressionsfri överlevnad (PFS) per BICR		
Händelser	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Riskkvot ^a	0,51	
95 % KI	(0,41, 0,64)	
p-värde ^{b, c}	$< 0,0001$	
Median (95 % KI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
Total överlevnad (OS)		
Händelser	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Riskkvot ^a	0,60	
98,89 % KI	(0,40, 0,89)	
p-värde ^{b, c, e}	0,0010	
Median (95 % KI)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Frekvens (95 % KI)		
Vid 6 månader	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Objektiv svarsfrekvens (ORR) per BICR (CR + PR)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % KI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Skillnad i ORR (95 % KI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-värde ^h	$< 0,0001$	
Fullständigt svar (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Partiellt svar (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabil sjukdom (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Medianduration för svar^d		
Månader (intervall)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Mediantid till svar		
Månader (intervall)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Stratifierad Cox proportional hazards model. Riskkvoten är kabozantinib och nivolumab över sunitinib.

^b Tvåsidiga p-värden från stratifierat log-rank-test.

^c Log-rank-test stratifierat av IMDC-prognostisk riskpoäng (0, 1-2, 3-6), tumöruttryck av PD-L1 (≥ 1 % jämfört med <1 % eller obestämbart) och region (USA / Kanada / Västeuropa / Nordeuropa, övriga världen) som angetts i IRT.

^d Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar.

^e Gräns för statistisk signifikans p-värde <0,0111.

^f KI baserat på Clopper och Pearson-metoden.

^g Stratajusterad skillnad i objektiv svarsfrekvens (kabozantinib + nivolumab - sunitinib) baserat på DerSimonian och Laird.

^h Tvåsidigt p-värde från CMH-test.

NE = icke uppskattningsbar (non-estimable)

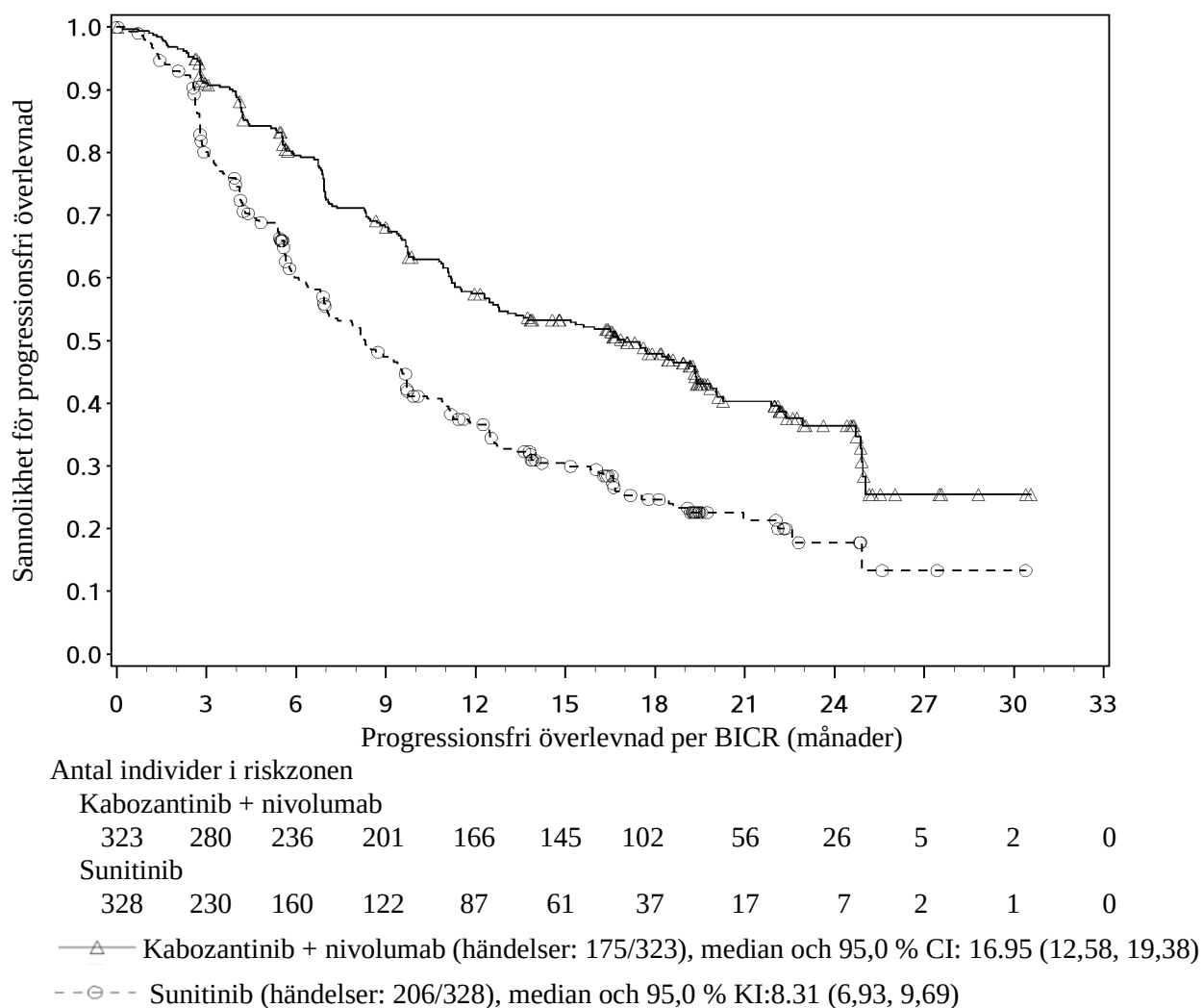
Den primära analysen av PFS inkluderade censur för ny anticancerbehandling (tabell 7). Resultaten för PFS med och utan censurering för ny anticancerbehandling var konsekventa.

En fördel i PFS observerades för kabozantinib i kombination med nivolumab-armen jämfört med sunitinib oavsett tumöruttryck av PD L1. Median-PFS för tumör-PD L1-uttryck ≥ 1 % var 13,08 för kabozantinib i kombination med nivolumab och 4,67 månader i sunitinib-armen (HR = 0,45; 95 % KI: 0,29, 0,68). För tumör-PD L1-uttryck <1 % var median-PFS 19,84 månader för kabozantinib i kombination med nivolumab och 9,26 månader i sunitinib-armen (HR = 0,50; 95 % KI: 0,38, 0,65).

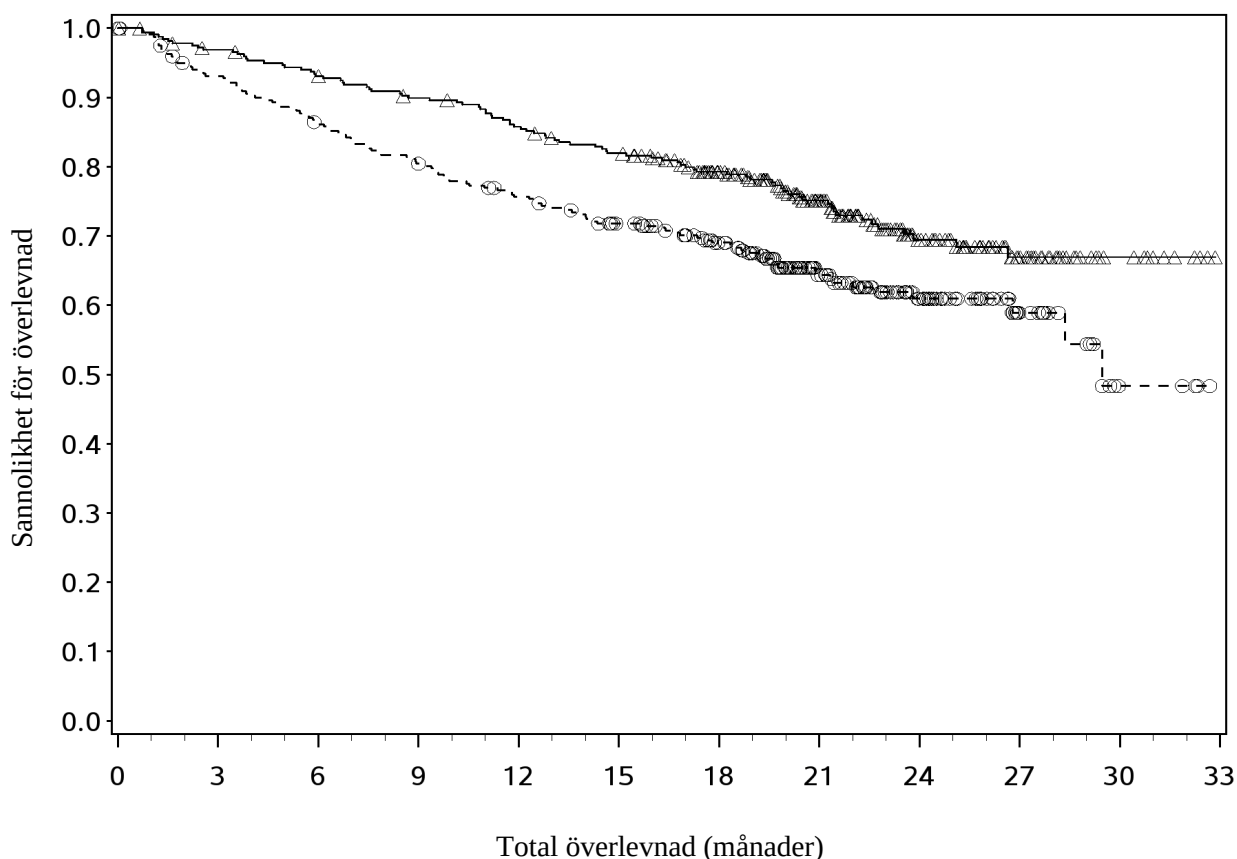
En fördel i PFS observerades för kabozantinib i kombination med nivolumab-armen jämfört med sunitinib oavsett (IMDC) riskkategori. Median-PFS för riskgruppen med god prognos nåddes inte för kabozantinib i kombination med nivolumab och var 12,81 månader i sunitinib-armen (HR = 0,60; 95 % KI: 0,37, 0,98). Median-PFS för riskgruppen med intermediär prognos var 17,71 månader för kabozantinib i kombination med nivolumab och var 8,38 månader i sunitinib-armen (HR = 0,54; 95 % KI: 0,41, 0,73). Median-PFS för riskgruppen med dålig prognos var 12,29 månader för kabozantinib i kombination med nivolumab och 4,21 månader i sunitinib-armen (HR = 0,36; 95 % KI: 0,23, 0,58).

En uppdaterad PFS- och OS-analys utfördes när alla patienter haft en minsta uppföljningstid på 16 månader och en medianuppföljningstid på 23,5 månader (se figur 4 och 5). PFS-riskkvoten var 0,52 (95 % KI: 0,43; 0,64). OS-riskkvoten var 0,66 (95 % KI: 0,50; 0,87). Uppdaterade effektdata (PFS och OS) i undergrupper för IMDC-riskkategorier och PD-L1-uttrycksnivåer bekräftade de ursprungliga resultaten. Med den uppdaterade analysen uppnås median-PFS för riskgruppen med god prognos.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurvor för PFS (CA2099ER)



Figur 5: Kaplan-Meier-kurvor för OS (CA2099ER)



Antal individer i riskzonen

Kabozantinib + nivolumab

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Kabozantinib + nivolumab (events: 86/323), median och 95 % CI: NE

--○-- Sunitinib (events: 116/328), median och 95 % CI: 29,47 (28,35, NE)

Hepatocellulär cancer

Kontrollerad studie på patienter som fått sorafenib (CELESTIAL)

Säkerheten och effekten av CABOMETYX utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (CELESTIAL). Patienterna (N = 707) med HCC som inte var mottagliga för kurativ behandling och som tidigare fått sorafenib för avancerad sjukdom randomiserades (2:1) till att få kabozantinib (N = 470) eller placebo (N = 237). Patienterna kunde tidigare ha fått en annan systemisk behandling för avancerad sjukdom utöver sorafenib. Randomiseringen stratifierades med sjukdomens bakomliggande orsaker (hepatit B-virus [med eller utan hepatit C-virus], hepatit C-virus [utan hepatit B-virus] eller annat), geografisk region (Asien, andra regioner) och extrahepatisk spridning av sjukdom och/eller makrovaskulära invasioner (Ja, Nej).

Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS). Sekundära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) och objektiv svarsfrekvens (ORR), som utvärderades av prövaren med hjälp av Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. Tumörbedömningar genomfördes var 8:e vecka. Individer fortsatte behandlingen i den blindade studien efter radiologisk sjukdomsprogression under tiden som de upplevde klinisk nytta eller tills det uppstod ett behov av påföljande systemisk eller lokal anticancerbehandling av levern. Byte från placebo till kabozantinib var inte tillåtet under den blindade behandlingsperioden.

Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var likartade mellan kabozantinib- och placeboarmarna och visas nedan för alla 707 randomiserade patienter. Majoriteten av patienterna (82 %) var män; medianålder var 64 år. Majoriteten av patienterna (56 %) var kaukasier och 34 % av patienterna var asiater. Femtiotre procent (53 %) av patienterna hade ECOG performance status (PS) 0 och 47 % hade ECOG PS 1. Nästan alla patienter (99 %) var Child Pugh A och 1 % var Child Pugh B. Bakomliggande orsaker till HCC inkluderade 38 % hepatit B-virus (HBV), 21 % hepatit C-virus (HCV), 40 % annat (varken HBV eller HCV). Sjuttioåtta procent (78 %) hade förekomst av makroskopisk vaskulär invasion och/eller extrahepatisk tumörspridning, 41 % hade alfa-fetoprotein (AFP)-nivåer ≥ 400 ug/l, 44 % hade fått transarteriell lokoregional embolisering eller kemoinfusion, 37 % fick strålbehandling före behandling med kabozantinib. Medianduration av behandling med sorafenib var 5,32 månader. Sjuttio två procent (72 %) av patienterna hade fått 1 och 28 % hade tidigare fått 2 systemiska behandlingsregimer för avancerad sjukdom. En statistiskt signifikant förbättring av OS visades för kabozantinib jämfört med placebo (Tabell 8 och Figur 6).

PFS- och ORR-fynden sammanfattas i Tabell 8.

Tabell 8: Effektnresultat hos HCC (ITT population, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Total överlevnad (OS)		
Median OS (95 % CI), månader	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
HR (95 % CI) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
p-värde ¹	p=0,0049	
Progressionsfri överlevnad (PFS) ³		
Median PFS i månader (95 % CI)	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
HR (95 % CI) ¹	0,44 (0,36, 0,52)	
p-värde ¹	p<0,0001	
Kaplan-Meier uppskattning av individer i procent som är händelsefria vid 3 månader		
% (95 % CI)	67,0 % (62,2 %, 71,3 %)	33,3 % (27,1 %, 39,7 %)
Objektiv svarsfrekvens (ORR) n (%) ³		
Fullständiga svar (CR)	0	0
Partiella svar (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-värde ^{1,4}	p=0,0086	
Stabil sjukdom	282 (60)	78 (33)
Progressiv sjukdom	98 (21)	131 (55)

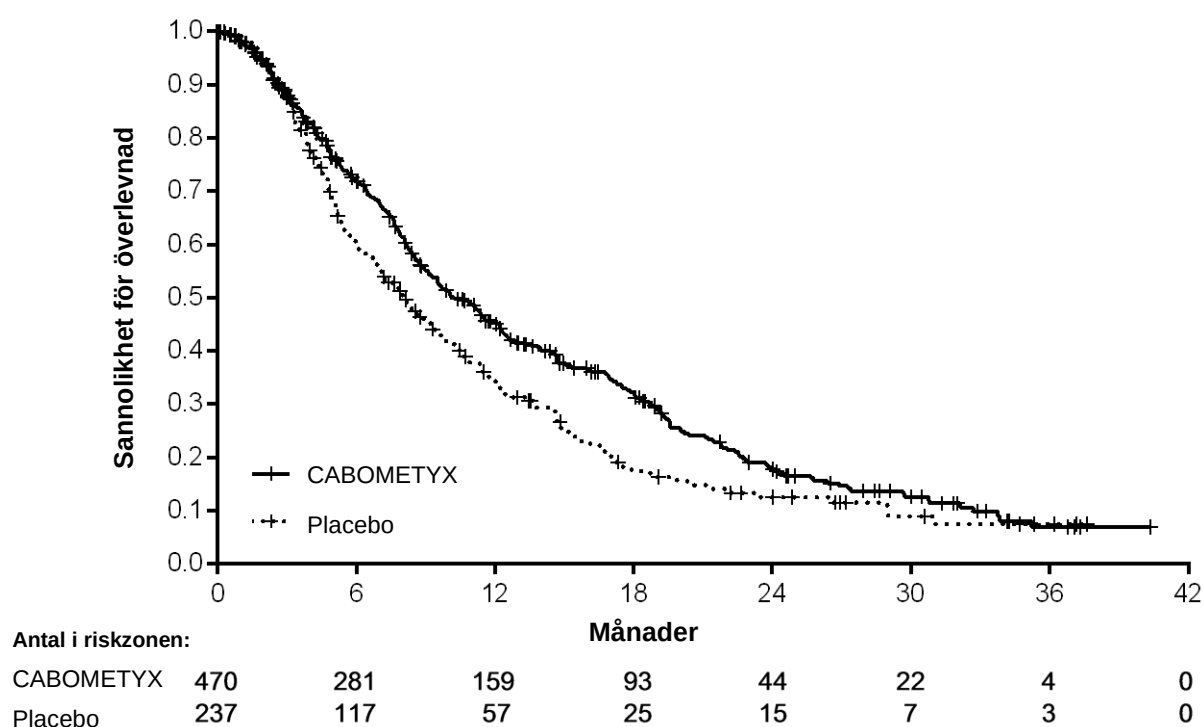
¹ tvåsidigt stratifierat log-rank test med sjukdomens bakomliggande orsaker (HBV [med eller utan HCV], HCV [utan HBV], eller annat), geografisk region (Asien, andra regioner) och extrahepatisk spridning av sjukdom och/eller makrovaskulära invasioner (Ja, Nej) som stratifieringsfaktorer (med IVRS data)

² uppskattat med hjälp av Cox proportional-hazardmodellen

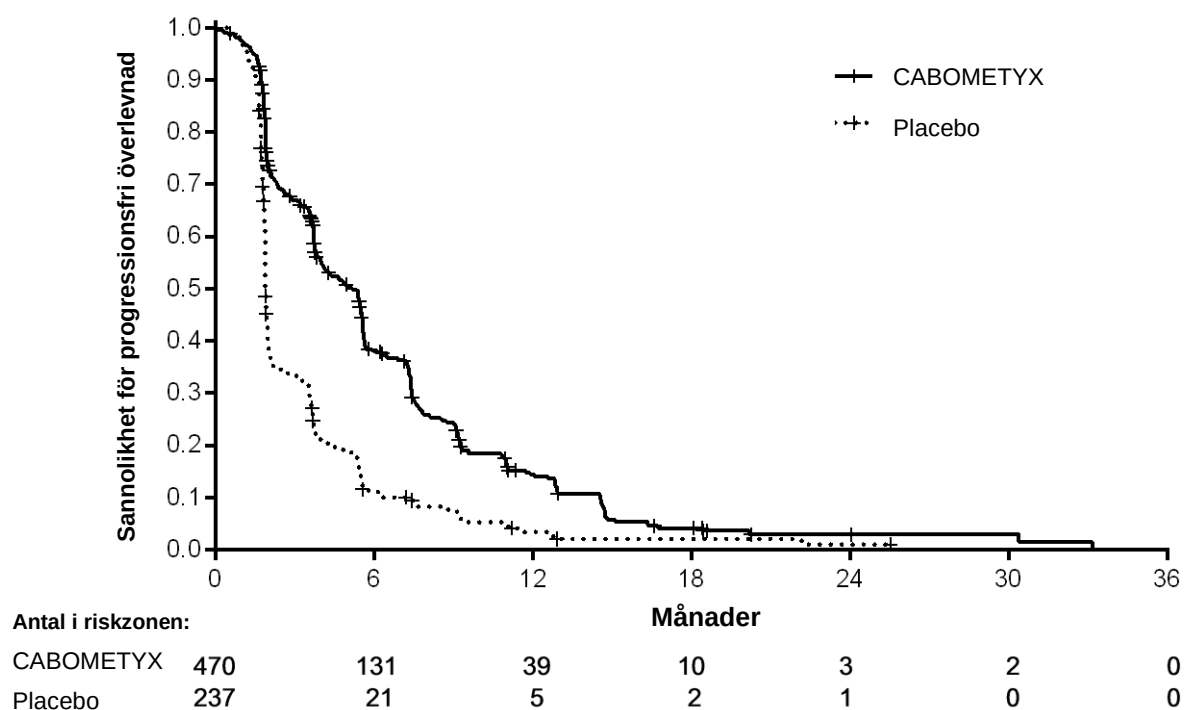
³ bedömt av prövaren med RECIST 1.1

⁴ stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test

Figur 6: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad (CELESTIAL)



Figur 7: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (CELESTIAL)



Incidensen av systemisk anticancerbehandling utanför protokollet (NPACT), utan strålning och lokalt riktad mot lever, var 26 % i kabozantinibarmen och 33 % i placeboarmen. Individer som fick dessa behandlingar var tvungna att avsluta studiebehandlingen. En explorativ analys av OS censurerad för användning av NPACT stödde den primära analysen: HR, justerad för stratifieringsfaktorer (per IxRS), var 0,66 (95 % CI: 0,52, 0,84; stratifierat logrank p-värde = 0,0005). I Kaplan-Meier uppskattas

medianvärdet för OS till 11,1 månader i kabozantinibarmen jämfört med 6,9 månader i placeboarmen, en beräknad skillnad på 4,2 månader i mediantid.

Den icke-sjukdomsspecifika livskvaliteten (QoL) utvärderades med hjälp av EuroQoL EQ-5D-5L. En negativ effekt av kabozantinib kontra placebo på EQ-5D-användningsindexvärdet observerades under de första veckorna av behandlingen. Endast begränsade QoL-data finns tillgängliga efter denna period.

Differentierad tyroideacancer (DTC)

Placebokontrollerad studie på vuxna som tidigare fått systemisk behandling och är refraktär eller inte lämpliga för radioaktivt jod (COSMIC-311).

Säkerheten och effekten av CABOMETYX utvärderades i COSMIC-311, en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie hos vuxna patienter med lokal avancerad eller metastaserad sjukdom med differentierad tyroideacancer som har progredierat efter upp till två tidigare VEGFR-riktad behandling (inklusive, men inte begränsat till, lenvatinib eller sorafenib) och som var refraktär eller inte lämpade för radioaktivt jod. Patienter med mätbar sjukdom och dokumenterad radiografisk progression bedömt av prövare enligt RECIST 1.1, under eller efter VEGFR-riktad TKI, randomiserades (N=258) till att få kabozantinib 60 mg peroralt en gång dagligen (N=170) eller placebo (N=88).

Randomiseringen stratifierades enligt tidigare mottagande av lenvatinib (ja/nej) och ålder (≤ 65 år / > 65 år). Patienter som uppfyllde kriterierna och som randomiserades till placebo fick byta till kabozantinib vid bekräftad sjukdomsprogression efter bedömning av en blindad oberoende radiologisk kommitté (BIRC). I den blindade studien fortsatte individer behandlas så länge de upplevde en klinisk nytta eller fram till oacceptabel toxicitet. Det primära effektmåttet, bedömt av BIRC enligt RECIST 1.1, var progressionsfri överlevnad (PFS) hos intention-to-treat (ITT)-gruppen, och objektiv svarsfrekvens (ORR) hos de första 100 randomiserade patienterna. Tumörbedömningar gjordes var åttonde vecka under de första 12 månaderna, och därefter var tolfte vecka. Ytterligare effektmått var total överlevnad (OS).

Den primära analysen av PFS inkluderade 187 randomiserade patienter, 125 till att få kabozantinib och 62 till att få placebo. Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var generellt sett balanserad för båda behandlingsgrupper. Medianålder var 66 år (intervall 32 till 85 år), 51 % var ≥ 65 år, 13 % var ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (70 %), 18 % av patienterna var asiatiska och 55 % var kvinnor. Femtiofem procent hade histologisk bekräftad papillär tyroideacancer, 48% hade follikulär tyroideacancer inklusive 17 % patienter med Hürthle-cell tyroideacancer. Metastaser förekom hos 95 % av patienterna: i lungor hos 68 %, i lymfkörtlar hos 67 %, i ben hos 19 %, i lungsäck hos 18 % och i lever hos 15 %. Fem av patienterna var inte lämpade för tidigare behandling med RAI, 63 % hade tidigare fått lenvatinib, 60 % hade tidigare fått sorafenib och 23 % hade tidigare fått både sorafenib och lenvatinib. ECOG-performance-status vid baslinje var 0 (48 %) eller 1 (52 %). Mediantiden för behandling var 4,4 månader i kabozantinib-armen och 2,3 månader i placebo-armen.

Resultat från den primära analysen (med cut-off-datum den 19 augusti 2020 och medianuppföljningstid 6,2 månader för PFS), och uppdaterad analys (med cut-off-datum den 08 februari 2021 och medianuppföljningstid 10,1 månader för PFS) visas i tabell 9. Studien visade ingen statistiskt signifikant förbättring av ORR hos patienter randomiserade till att få kabometyx (n=67) i jämförelse med placebo (n=33): 15 % jämfört med 0 %. Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS (medianuppföljningstid 6,2 månader) för patienter randomiserade till kabozantinib (n=125) jämfört med placebo (n=62).

En uppdaterad analys av PFS och OS (medianuppföljningstid 10,1 månader) utfördes för 258 randomiserade patienter, 170 till kabozantinib och 88 till placebo.

Analysen av total överlevnad kan vara missvisande då placebobehandlade patienter med bekräftad sjukdomsprogression kunde välja att byta till kabozantinib.

Tabell 9: Effektrseultat från COSMIC-311

	Primär analys ¹ (ITT)		Uppdaterad analys ² (fullständig ITT)	
	CABOMETYX (N=125)	Placebo (N=62)	CABOMETYX (N=170)	Placebo (N=88)
Progressionsfri överlevnad*				
Antal händelser, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progressiv sjukdom	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Död	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Median PFS i månader (96 % CI)	N.E (5,7, N.E)	1,9 (1,8, 3,6)	11,0 (7,4, 13,8)	1,9 (1,9, 3,7)
HR (96 % CI) ³	0,22 (0,13, 0,36)		0,22 (0,15, 0,32)	
p-värde ⁴	< 0,0001			
Total överlevnad				
Händelser, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
HR ³ (95 % CI)	0,54 (0,27, 1,11)		0,76 (0,45, 1,31)	
	Primär analys ¹			
Objektiv svarsfrekvens (ORR) ⁵				
	CABOMETYX (n=67)	Placebo (n=33)		
Total respons, (%)	10 (15)	0 (0)		
Fullständiga svar	0	0		
Partiella svar	10 (15)	0		
Stabil sjukdom	46 (69)	14 (42)		
Progressiv sjukdom	4 (6)	18 (55)		

*Den primära analysen av PFS inkluderade censur för nya anticancerbehandling. Resultaten för PFS med och utan censurering av nya anticancerbehandling var konsekventa.

CI, konfidensintervall; NE = icke-uppskattningsbar (non-estimable)

¹Cut-off-datumet för den primära analysen är den 19 augusti 2020

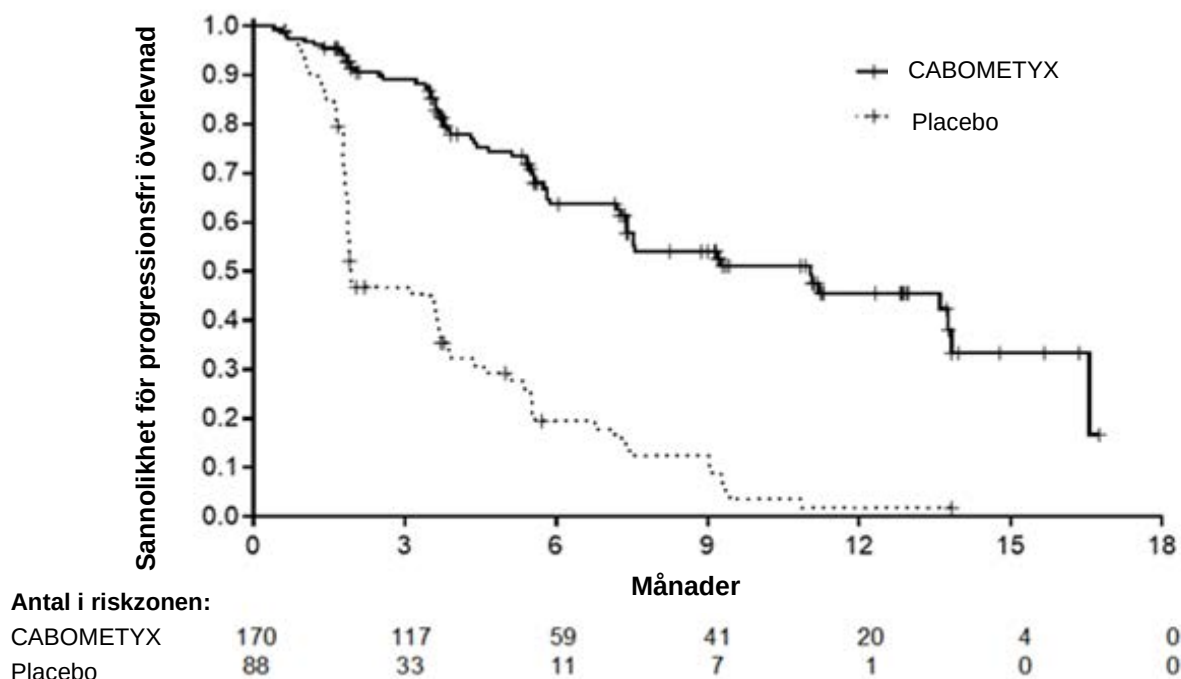
²Cut-off-datumet för den sekundära analysen är den 8 februari 2021

³Uppskattade med hjälp av Cox proportional hazard

⁴Log-rank-test stratifierat efter tidigare mottagande av lenvatinib (ja/nej) och ålder (≤ 65 år/ > 65 år) som stratifieringsgrader (enligt IXRS-data).

⁵Baserat på de 100 första inkluderade patienterna med medianuppföljningstid på 8,9 månader, n=67 i CABOMETYX-gruppen och n=33 i placebo-gruppen.

Figur 8:Kaplan-Meier kurvor över progressionsfri överlevnad i COSMIC-311 (uppdaterad analys [cut-off-datum: den 8 februari 2021], N=258)



Neuroendokrina tumörer (NET)

Placebokontrollerad studie på vuxna patienter med lokal avancerad eller metastaserad epNET och pNET som har progredierat efter tidigare behandling (CABINET)

Säkerheten och effekten av CABOMETYX utvärderades i CABINET, en multicenter, randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie hos vuxna patienter med lokal avancerad eller metastaserad väldifferentierad pNET (kabozantinib: N = 64; placebo: N= 31) och epNET (kabozantinib: N = 134; placebo: N= 69) som har progredierat efter tidigare godkänd behandling.

Patienter med epNET och pNET delades in i två separata kohorter som randomiserades och analyserades oberoende av varandra.

Patienterna fortsatte med blindad studiebehandling tills sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller återkallande av samtycke. Lämpliga patienter som randomiserats till placebo fick byta till behandling med kabozantinib vid bekräftad sjukdomsprogression genom central bedömning i realtid. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) i ITT-populationen bedömt av en blindad oberoende radiologisk kommitté (BIRC) enligt RECIST 1.1 med stratifieringsfaktorer vid randomisering enligt följande:

- epNET: Samtidig somatostatinanalog (SSA) och lokalisering av primärtumör (midgut GI/okänt vs. icke-midgut GI/lunga/annat)
- pNET: Samtidig SSA och tidigare sunitinib

Utvärdering av tumörer gjordes var 12:e vecka från behandlingsstart till sjukdomsprogression. Total överlevnad (OS) var sekundärt effektmått.

epNET-kohort:

Majoriteten av patienterna, 51,7 %, var kvinnor. Medianåldern var 66 år. Majoriteten av patienterna, 83,7 %, var vita. Dessutom hade 39,9 % av patienterna ECOG performance status 0, medan 59,1 % hade performance status 1. Ursprungslokalisering av primärtumör var oftast tunntarmen med 32,5 %, följt av lungorna med 19,2 %, annan lokalisering med 17,2 % och okänd lokalisering med 11,8 %. De flesta patienterna hade en icke-funktionell tumör och stod för 53,7 % av fallen, medan 32,5 % hade en funktionell tumör. För 13,8 % av patienterna var funktionsstatusen okänd. Den vanligaste tumörgraden

var grad 2, som observerades hos 66 % av patienterna och grad 1 hos 25,6 % av patienterna. Majoriteten av patienterna, 69 %, använde SSA samtidigt och 92,6 % hade tidigare använt SSA. 45,3 % av patienterna hade endast fått en tidigare behandling utöver SSA. De flesta tumörer var väldifferentierade och representerade 93,6 % av fallen, medan 6,4 % inte specificerades. Den vanligaste lokaliseringen av metastaser var i levern, som påverkades i 89,7 % av fallen, lymfkörtlar i 70 % av fallen, skelettet i 49,3 % av fallen, annan lokalisering i 35 % av fallen och lungor i 21,2 % av fallen.

Tabell 10: Effektnät i epNET-kohorter från CABINET-studien

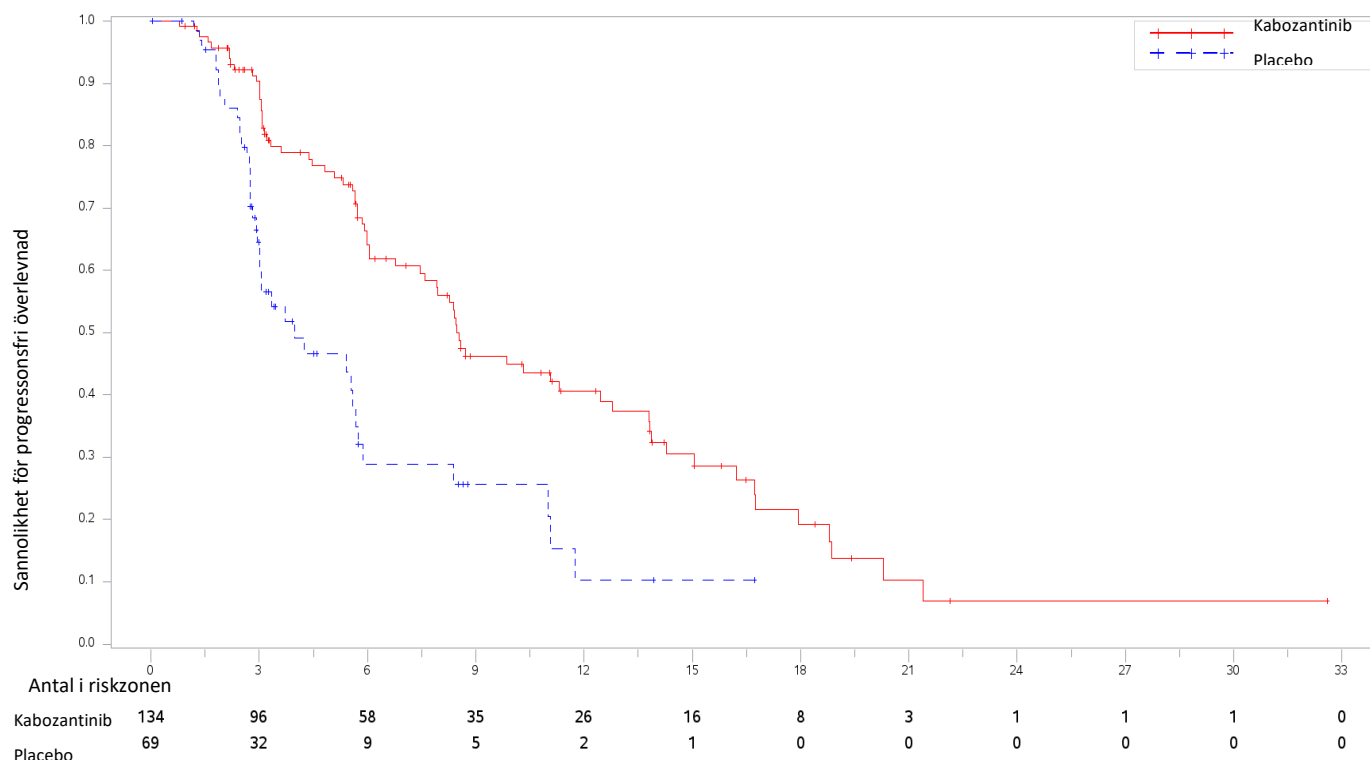
Effektmått	Kabozantinib (N=134)	Placebo (N=69)
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser, n (%)	71 (53)	40 (58)
Dokumenterad progression, n (%)	53 (40)	35 (51)
Död, n (%)	18 (13)	5 (7,2)
Median PFS i månader ¹ (95 % CI)	8,5 (7,5, 12,5)	4,0 (3,0, 5,7)
HR ² (95 % CI)	0,38 (0,25, 0,58)	

Medianuppföljningstid var 23 månader för båda armarna. Enligt BIRC-bedömningar av progression och respons med cut-off-datum den 24 augusti 2023.

¹ Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar

² Uppskattat med hjälp av Cox proportional-hazard-modell. CABINET-studien avslutades m.a.p effekt vid tiden för en interimanalys som bara planerats för att utvärdera futilitet. Typ 1-fel kontrollerades inte formellt och p-värden presenteras ej. Det 95 % konfidensintervall som presenterats är deskriptiv och innebär inte att statistisk signifikans uppnåddes.

Figur 9: epNET: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (cut-off datum: 24 augusti 2023, N=203)



En uppdaterad explorativ OS-analys (DCO: sept 2024) med 126 OS-händelser utfördes som visade: medianöverlevnaden var 21,95 månader i kabozantinib-armen och 22,47 månader i placeboarmen, med en riskkvot (HR) på 1,04 (95 % KI: 0,71, 1,52). Vid tidpunkten för analysen växlade 28 (41 %) patienter över från placebo till kabozantinib.

pNET-kohort:

Majoriteten av patienterna, 57,9 %, var män. Medianåldern var 59,5 år i gruppen som fick kabozantinib och 64 år i placeboarmen. Majoriteten av patienterna, 83,2 %, var vita. Dessutom hade 52,6 % av patienterna ECOG performance status 0, medan 46,3 % hade performance status på 1. De flesta patienterna hade en icke-funktionell tumör och stod för 73,7 % av fallen, medan 16,8 % hade en funktionell tumör. För 9,5 % av patienterna var funktionsstatusen okänd. Den vanligaste tumörgraden var grad 2 och observerades hos 61,1 % av patienterna. Grad 1 observerades hos 22,1 %, grad 3 hos 11,6 % av patienterna och var hos 5,3 % av patienterna okänt. Majoriteten av patienterna, 54,7 %, använde SSA samtidigt och 97,9 % hade tidigare använt SSA. 28,4 % av patienterna hade endast fått en tidigare behandling utöver SSA. De flesta tumörer var väldifferentierade och representerade 97,9 % av fallen, medan 2,1 % inte specificerades. Den vanligaste lokaliseringen av metastaser var i levern, som var påverkad i 96,8 % av fallen, lymfkörtlar i 48,4 % av fallen, skelettet i 27,4 % av fallen och annan lokalisering i 13,7 % av fallen.

Tabell 11: Effektsresultat i pNET-kohorter från CABINET-studien

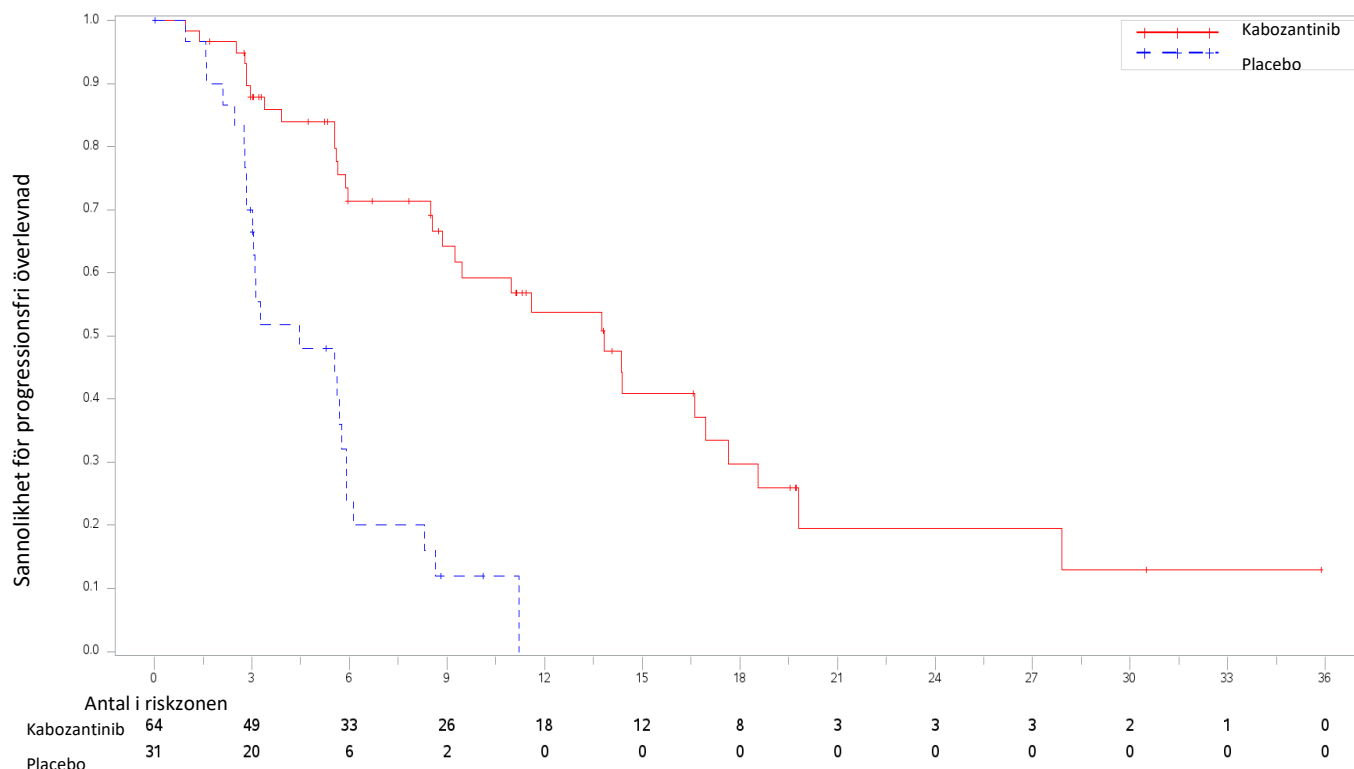
	Kabozantinib (N=64)	Placebo (N=31)
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser, n (%)	32 (50)	25 (81)
Dokumenterad progression, n (%)	25 (39)	21 (68)
Död, n (%)	7 (11)	4 (13)
Median PFS i månader ¹ (95 % CI)	13,8 (8,9, 17,0)	4,5 (3,0, 5,8)
HR ² (95 % CI)	0,23 (0,12, 0,42)	

Medianuppföljningstid var 23 månader (kabozantinib) och 25 månader (placebo). Enligt BIRC-bedömningar av progression och respons med cut-off datum den 24 augusti 2023.

¹ Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar

² Uppskattat med hjälp av Cox proportional-hazard-modell. CABINET-studien avslutades m.a.p effekt vid tiden för en interimanalys som bara planerats för att utvärdera futilitets. Typ 1-fel kontrollerades inte formellt och p-värden presenteras ej. Det 95 % konfidensintervall som presenterats är deskriptiv och innebär inte att statistisk signifikans uppnåddes.

Figur 10: pNET: Kaplan-Meier-kurvan för progressionsfri överlevnad i CABINET (cut-off datum: 24 augusti 2023, N=95)



En uppdaterad explorativ OS-analys (DCO: sept 2024) med 46 OS-händelser utfördes som visade: Medianvärdet för Kaplan-Meier-uppskattningen av totalöverlevnad var 40,08 månader i kabozantinib-armen och 31,11 månader i placeboarmen, med en HR på 1,11 (0,59, 2,09). Vid tidpunkten för analysen växlade 14 (45 %) patienter över från placebo till kabozantinib.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för vissa studier för CABOMETYX för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av solida maligna tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

ADVL 1211

En fas 1-studie (ADVL1211) av kabozantinib på pediatrika patienter med solida tumörer har genomförts av Children Oncology Group (COG). Lämpliga patienter var ≥ 2 år och ≤ 18 år. Denna studie rekryterade patienter för 3 dosnivåer: 30 mg/m², 40 mg/m² och 55 mg/m² en gång dagligen enligt ett kontinuerligt doseringsschema (veckodosering efter kroppsytta avrundat till närmaste 20 mg). Kabozantinib doserades efter kroppsytta enligt ett doseringsnomogram.

Målet var att definiera dosbegränsande toxicitet (DLT), bestämma den rekommenderade dosen för fas-2 (RP2D), erhålla preliminära farmakokinetiska data för barn och undersöka effekten i solida tumörer. Fyrtioen patienter rekryterades, varav 36 var fullständigt utvärderadbara. Patienterna hade olika solida tumörer: medullär tyreoidacancer (MTC) (n = 5), osteosarkom (n = 2), Ewing sarkom (EWS) (n = 4), rhabdomyosarkom (RMS) (n = 2), andra mjukdelssarkom (STS) (n = 4), Wilms tumör (WT) (n = 2), hepatoblastom (n = 2), hepatocellulär cancer (HCC) (n = 2), njurcellscancer (RCC) (n = 3), tumörer i centrala nervsystemet (CNS) (n = 9) och andra (n = 6).

Av de 36 försökspersonerna i den utvärderbara populationen hade fyra försökspersoner (11,1%) partiellt svar (PR) som bäst totalt svar och åtta försökspersoner (22,2%) hade stabil sjukdom (SD)

(som varade minst 6 cykler). Av de 12 försökspersonerna med PR eller SD större än eller lika med 6 cykler var 10 försökspersoner i grupperna kabozantinib 40 mg/m² eller 55 mg/m² (sju respektive tre). Baserat på en central granskning sågs partiellt svar hos 2/5 patienter med MTC, en patient med Wilms tumör och en patient med klarcellssarkom.

ADVL1622

ADVL1622 utvärderade aktiviteten av kabozantinib i utvalda pediatrika solida tumörer. Denna multicenter, öppna tvåstegs fas 2-studie inkluderade följande solida tumör-strata: icke-osteosarkoms-strata (inklusive Ewing sarkom, rhabdomyosarkom (RMS), icke-rhabdomyosarkom mjukdelssarkom (NRSTS) och Wilms tumör), osteosarkom-strata och sällsynta solida tumörs-strata (inklusive medullär tyroideacancer (MTC), njurcellscancer (RCC), hepatocellulär cancer (HCC), hepatoblastom, binjurebarkscancer och andra solida tumörer). Kabozantinib administrerades oralt en gång dagligen enligt ett kontinuerligt doseringsschema på 28-dagarscykler med en dos på 40 mg/m²/dag (kumulativ veckodos på 280 mg/m² med hjälp av ett doseringsnomogram). Försökspersonerna var ≥ 2 och ≤ 30 år vid tidpunkten för studiestart för alla strata förutom övre åldersgräns på ≤ 18 år för MTC, RCC och HCC.

För icke-osteosarkom och sällsynta tumör-strata var det primära effektmåttet den objektiva svarsfrekvensen (ORR). För osteosarkom-strata användes en tvåstegsdesign som inorporerade dubbla effektmått för objektiva svar (CR + PR) baserat på responsutvärderingskriterier i solida tumörer (RECIST) version 1.1-kriterier och behandlingsframgång enligt definitionen av SD i ≥ 4 månader. Farmakokinetiken för kabozantinib hos pediatrika och tonåriga försökspersoner utvärderades (se avsnitt 5.2).

Sammanfattning av effekteresultat

Vid cut-off datum (30 juni 2021) hade 108/109 försökspersoner fått minst en dos kabozantinib. Varje statistisk kohort i icke-osteosarkom-strata omfattade 13 försökspersoner. Inga svar observerades i dessa statistiska kohorter. Osteosarkom-strata omfattade totalt 29 försökspersoner inklusive 17 barn (ålder 9 till 17 år) och 12 vuxna (ålder 18 till 22 år). I osteosarkom-strata hade alla försökspersoner fått tidigare systemisk behandling. En PR observerades hos en vuxen och ett barn. DCR var 34,5% (95% KI: 17,9, 54,3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

Bioekvivalens kunde inte visas mellan kabozantinib som kapsel respektive tablett efter en engångsdos på 140 mg till friska försökspersoner. En ökning på 19 % av $C_{\max}$ för tablettformuleringen jämfört med

kapselformuleringen observerades. En skillnad på mindre än 10 % i AUC observerades mellan kabozantinib formulerat som tablett och kapsel.

Distribution

Kabozantinib är i hög grad proteinbundet *in vitro* i human plasma ($\geq 99,7\%$). Baserat på den populationsfarmakokinetiska (PK) modellen har distributionsvolymen i centralt kompartment (V_c/F) uppskattats vara 212 l.

Metabolism

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

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

Eliminering

I en farmakokinetisk populationsanalys av kabozantinib med användning av data som samlats in från 1883 patienter och 140 friska frivilliga efter oral administrering av ett intervall av doser från 20-140 mg, är den terminala halveringstiden i plasma för kabozantinib cirka 110 timmar. Genomsnittlig clearance (CL/F) vid steady state uppskattades till 2,48 l/timme. Inom en 48-dagars insamlingsperiod efter en engångsdos av ^{14}C -kabozantinib hos friska försökspersoner, återfanns cirka 81 % av den totala administrerade radioaktiviteten, varav 54 % i feces och 27 % i urin.

Farmakokinetik i speciella patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

I en studie på nedsatt njurfunktion som genomfördes med en enkel dos på 60 mg kabozantinib, var förhållandet mellan geometriska LS-medelvärden för total plasma-kabozantinib, $C_{\max}$ och $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 19 % och 30 % högre för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (90 % KI för $C_{\max}$ 91,60 % till 155,51 %; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 98,79 % till 171,26 %) och 2 % och 6-7 % högre (90 % KI för $C_{\max}$ 78,64 % till 133,52 %; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 79,61 % till 140,11 %), för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Det geometriska LS-medelvärdet för obundet plasma-kabozantinib $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ var 0,2 % högre för individer med lätt nedsatt njurfunktion (90 % KI 55,9 % till 180 %) och 17 % högre (90 % KI 65,1 % till 209,7 %) för individer med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med individer med normal njurfunktion. Individer med gravt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på en farmakokinetisk integrerad populationsanalys av kabozantinib till friska försökspersoner och cancerpatienter (inklusive HCC) observerades ingen kliniskt signifikant skillnad i den genomsnittliga plasmakoncentrationen av kabozantinib hos personer med normal leverfunktion ($n = 1425$) och lindrigt nedsatt leverfunktion ($n = 558$). Det finns begränsade data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ($n = 15$) enligt NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group). Farmakokinetiken för kabozantinib utvärderades ej hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Etnicitet

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

Pediatrik population

Data erhållen från simulering utförd med populationsfarmakokinetiska modeller som utvecklats i friska individer och vuxna patienter med olika typer av malginiteter, visar att patienter 12 år och äldre, som får en dos 40 mg kabozantinib en gång dagligen för patienter < 40 kg, eller en dos 60 mg en gång dagligen för patienter ≥ 40 kg resulterar i en plasmaexponering som liknar den som uppnås hos vuxna patienter som behandlats med 60 mg kabozantinib en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

I de två kliniska studier som genomfördes av COG på pediatrika patienter med solida tumörer (ADVL1211 och ADVL1622) doserades kabozantinib efter kroppsytta (BSA) enligt ett doseringsnomogram, med användning av tillgängliga 20 mg och 60 mg tabletter avsedda för vuxna. Bland de 55 patienterna var medianåldern 13 år (intervall: 4 till 18 år). En populationsfarmakokinetisk (PK) analys byggdes med hjälp av PK-data som samlats in i båda studierna. PK för kabozantinib beskrevs tillräckligt av en tvåkompartement modell med första ordningens eliminering och första ordningens absorptionsprocesser. Det fanns inga bevis för att ålder, kön, etnicitet och tumörtyp påverkade PK för kabozantinib hos barn och ungdomar. Endast BSA ansågs vara en signifikant prediktor för PK för kabozantinib. Inget dosberoende sågs i den utvecklade modellen för de tre testade dosnivåerna (30, 40 och 55 mg/m²). Exponering hos barn och ungdomar efter administrering av en BSA-baserad dos på 40 mg / m² liknar exponering hos vuxna med en fast dos på 60 mg dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

Embryofetala utvecklingsstudier utfördes på råttor och kanin. Hos råttor orsakade kabozantinib postimplantationsförlust, fetalt ödem, gomspalt/kluven läpp, dermal aplasi och böjd eller rudimentär svans. Hos kanin orsakade kabozantinib fetala mjukdelsförändringar (minskad mjältstorlek, liten eller saknad mellanliggande lunglob) och ökad fetal incidens av totala missbildningar. NOAEL för embryofetal toxicitet och teratogena fynd understeg de kliniska exponeringsnivåerna för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Juvenila råttor (jämförbart med en >2 år gammal pediatrik population) som fick kabozantinib visade ökade WBC-parametrar, minskad hematopoes, pubescent/omoget reproduktionssystem hos honor (utan fördröjd vaginal öppning), tandavvikelse, minskat benmineralinnehåll och bentäthet, leverpigmentering och lymfoid hyperplasi i lymfkörtlar. Fynd i uterus/ovarier och minskad

hematopoes verkade vara övergående, medan effekter på benparametrar och leverpigmentering kvarstod. Juvenila råttor (motsvarande en <2 år gammal pediatrik population) visade likartade behandlingsrelaterade fynd, med ytterligare fynd i det manliga reproduktionssystemet (degeneration och/eller atrofi av sädeskanaler i testiklar, minskning av luminala spermier i epididymis), och verkade vara känsligare för kabozantinibrelaterad toxicitet vid jämförbara dosnivåer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettinnehåll

Mikrokristallin cellulosa

Laktos, vattenfri

Hydroxipropylcellulosa

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal silikondioxid, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos 2910

Titandioxid (E171)

Triacetin

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma

70 rue Balard

75015 Paris

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter
EU/1/16/1136/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 september 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 21 april 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

ANNEX II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrike

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh
Tyskland

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter
kabozantinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/16/1136/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CABOMETYX 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter
kabozantinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1136/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CABOMETYX 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter
kabozantinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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

Kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1136/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

CABOMETYX 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter
kabozantinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1136/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

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

CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter
kabozantinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1136/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

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

CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter
kabozantinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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

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

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/16/1136/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

CABOMETYX 20 mg filmdragerade tabletter
CABOMETYX 40 mg filmdragerade tabletter
CABOMETYX 60 mg filmdragerade tabletter
kabozantinib

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad CABOMETYX är och vad det används för

Vad CABOMETYX är

CABOMETYX är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen kabozantinib.

Det används till vuxna för att behandla:

- avancerad njurcancer
- levercancer, när ett specifikt läkemedel mot cancer (sorafenib) inte längre hindrar sjukdomen från att utvecklas.
- avancerade neuroendokrina tumörer – tumörer som uppstår i bukspottkörteln, magsäcken, tarmarna, lungorna eller andra organ. Det ges när patienter med dessa tumörer inte längre svarar på ett tidigare behandlingsalternativ.

CABOMETYX används även för att behandla lokal avancerad eller metastaserad differentierad sköldkörtelcancer, en typ av cancer i sköldkörteln, hos vuxna när radioaktivt jod och andra läkemedel mot cancer inte längre hindrar sjukdomen från att utvecklas.

CABOMETYX kan ges i kombination med nivolumab vid avancerad njurcancer. Det är viktigt att du även läser bipacksedeln för nivolumab. Fråga din läkare om du har några frågor om dessa läkemedel.

Hur CABOMETYX verkar

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

2. Vad du behöver veta innan du tar CABOMETYX

Ta inte CABOMETYX

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

Varningar och försiktighet

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

- har högt blodtryck
- har eller har haft en aneurysm (förstoring och försvagning av en kärlvägg) eller en bristning i en kärlvägg
- har diarré
- nyligen har haft en stor blödning
- har opererats inom den senaste månaden (eller om någon operation är planerad), inklusive tandoperation
- har inflammatorisk tarmsjukdom (exempelvis Crohns sjukdom eller ulcerös kolit, divertikulit eller blindtarmsinflammation)
- nyligen har haft en blodpropp i benet, stroke eller hjärtattack
- har problem med sköldkörteln. Tala om för läkare om du lättare blir trött, vanligtvis fryser mer än andra, eller om din röst blir mörkare när du tar detta läkemedel.
- har någon lever- eller njursjukdom.

Tala om för läkaren om något av ovanstående stämmer in på dig.

Du kanske behöver behandlas för det, eller så kan läkaren ändra din dos av CABOMETYX eller stoppa behandlingen helt. Se även avsnitt 4 "*Eventuella biverkningar*".

Tala också om för din tandläkare att du tar detta läkemedel. Det är viktigt att du sköter din munhygien under behandlingen.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och CABOMETYX

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

- Läkemedel mot svampinfektioner, t.ex. itrakonazol, ketokonazol och posakonazol
- Läkemedel mot bakterieinfektioner (antibiotika), t.ex. erytromycin, klaritromycin och rifampicin
- Allergiläkemedel, t.ex. fexofenadin
- Läkemedel mot angina pectoris (bröstmärta som beror på otillräckligt blodflöde till hjärtat), t.ex. ranolazin
- Läkemedel mot epilepsi eller krampanfall, t.ex. fenytoin, karbamazepin och fenobarbital
- (Traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*), som ibland används för att behandla depression eller depressionsrelaterade tillstånd, t.ex. ångest
- Läkemedel som gör blodet tunnare, t.ex. warfarin och dabigatranetexilat

- Läkemedel mot högt blodtryck eller andra hjärtsjukdomar, t.ex. aliskiren, ambrisentan, digoxin, talinolol och tolvaptan
- Läkemedel mot diabetes, t.ex. saxagliptin och sitagliptin
- Läkemedel mot gikt, t.ex. kolkicin
- Läkemedel mot hiv eller AIDS, t.ex. efavirenz, ritonavir, maravirok och emtricitabin
- Läkemedel för att förhindra avstötning av transplantat (ciklosporin) och behandlingar som baseras på ciklosporin vid ledgångsreumatism (reumatoid artrit) och psoriasis

CABOMETYX med mat

Undvik att äta eller dricka produkter som innehåller grapefrukt så länge du tar detta läkemedel, eftersom de kan öka mängden CABOMETYX i blodet.

Graviditet, amning och fertilitet

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

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

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

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

CABOMETYX innehåller laktos

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

CABOMETYX innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar CABOMETYX

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

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

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

När detta läkemedel ges i kombination med nivolumab för behandling av avancerad njurcancer, är den rekommenderade dosen av CABOMETYX 40 mg en gång dagligen.

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

Om du har tagit för stor mängd av CABOMETYX

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

Om du har glömt att ta CABOMETYX

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

Om du slutar att ta CABOMETYX

Om du avslutar behandlingen kan det förhindra effekten av läkemedlet. Avsluta inte behandlingen med detta läkemedel om du inte har diskuterat detta med din läkare.

När detta läkemedel ges i kombination med nivolumab, kommer du först att få nivolumab följt av CABOMETYX.

Läs bipacksedeln för nivolumab för att förstå hur detta läkemedel används. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

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

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

- Symtom som magsmärta, illamående, kräkning, förstoppning eller feber. De kan vara tecken på gastrointestinal perforering, dvs. ett hål som bildas i magsäcken eller tarmen och som kan vara livshotande. Gastrointestinal perforering är en vanlig biverkning (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Svår eller okontrollerbar blödning med symtom såsom: blodblandade kräkningar, svart avföring, blod i urinen, huvudvärk, blodiga upphostningar. Det är en vanlig biverkning (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Känner dig dåsig, förvirrad eller förlorar medvetandet. Detta kan bero på leverproblem som är vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Svullnad eller andfåddhet. Detta är mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
- Ett sår som inte läker. Detta är mindre vanligt (kan förekomma hos 1 av 100 användare)

- Krampanfall, huvudvärk, förvirring eller koncentrationsproblem. De kan vara tecken på ett tillstånd som kallas posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). PRES är mindre vanligt (kan förekomma hos 1 av 100 användare).
- Smärta i mun, tänder och/eller käke, svullnad eller sår i munnen, domningar eller en tyngdhetskänsla i käken eller tandlossning. Detta kan vara tecken på benskador i käken (osteonekros). Detta är mindre vanligt (kan förekomma hos 1 av 100 användare).

Andra biverkningar med endast CABOMETYX är:

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

- Blodbrist (lågt antal röda blodkroppar som transporterar syre), lågt antal blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera)
- Minskad aktivitet i sköldkörteln med symtom som trötthet, viktökning, förstoppning, frusenhet och torr hud
- Minskad aptit, förändrad smakupplevelse
- Minskad nivå av magnesium, kalium eller kalcium i blodet
- Minskad nivå av albumin i blodet (transporterar ämnen som hormoner, läkemedel och enzymer i kroppen)
- Huvudvärk, yrsel
- Högt blodtryck (hypertension)
- Blödning
- Svårt att tala, heshet, hosta och andfåddhet
- Orolig mage, inklusive diarré, illamående, kräkning, förstoppning, matsmältningsbesvär, magsmärta
- Rodnad, svullnad eller smärta i munnen eller svalget (stomatit)
- Utslag ibland med blåsor, klåda, smärta i händer eller fotsulor, hudrodnad
- Smärta i armar, händer, ben eller fötter, smärta i leder
- Känsla av trötthet eller svaghet, inflammation i munnen eller magtarmkanalens slemhinnor, svullnad av ben och armar
- Viktnedgång
- Onormala leverfunktionsprover (ökad nivå av leverenzymen aspartataminotransferas, alaninaminotransferas, alkaliskt fosfatas)

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

- Abscess (ansamling av var, med svullnad och inflammation)
- Uttorkning
- Minskad nivå av fosfat och natrium i blodet
- Ökad nivå av kalium i blodet
- Ökad nivå av bilirubin i blodet (som kan orsaka gulsot/gul hud eller ögon)
- Höga (hyperglykemi) eller låga (hypoglykemi) blodsockernivåer
- Inflammation i nerver (som orsakar domningar, svaghet, stickningar eller brännande smärta i armar och ben)
- Ringningar i öronen (tinnitus)
- Blodproppar i kärl, lågt blodtryck (hypotoni)
- Blodproppar i lungorna, inflammation i näsans slemhinnor (allergisk rinit)
- Inflammation i bukspottskörteln, smärtsam spricka eller onormal kanal i kroppens vävnader (fistel), gastroesofageal refluxsjukdom (läckage av surt magsäcksinnehåll upp i matstrupen), hemorrojder, muntorrhet och smärta i munnen, svalgsvårigheter, gasbildning
- Svår hudklåda, alopeci (håravfall och tunnare hår), torr hud, akne, förändring av hårfärgen, förtjockning i yttre hudlagret, hudrodnad
- Muskelspasmer
- Protein i urinen (påvisat vid test)

- Onormala leverfunktionsprover (ökad nivå av leverenzymet gamma-glutamyltransferas i blodet)
- Avvikande njurfunktionsprover (ökad nivå av kreatinin i blodet)
- Ökad nivå av enzym som bryter ned fett (lipas) och enzym som bryter ned stärkelse (amylas)
- Ökad nivå av kolesterol eller triglycerider i blodet
- Låga nivåer av vita blodkroppar (som är viktiga för att bekämpa infektion)
- Lunginflammation (pneumoni)

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

- Kramper, stroke
- Mycket högt blodtryck
- Blodproppar i artärerna
- Minskat flöde av galla från levern
- En brännande eller smärtsam känsla i tungan (glossodyn)
- Hjärtinfarkt
- Blodpropp som förflyttat sig genom artärerna och fastnat
- Lungkollaps med luft instängd i utrymmet mellan lungan och bröstkorgen, vilket ofta orsakar andnöd (pneumothorax)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- En förstoring och försvagning av en kärlvägg eller en bristning i en kärlvägg (aneurysmer och arteriella dissektioner)
- Inflammation i blodkärl i huden (kutan vaskulit)

Följande biverkningar har rapporterats för **CABOMETYX i kombination med nivolumab**

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

- Infektioner i övre luftvägarna
- Minskad aktivitet i sköldkörteln med symtom som trötthet, viktökning, förstoppning, frusenhet och torr hud
- Ökad aktivitet i sköldkörteln med symtom som snabb hjärtfrekvens, svettning och viktminskning
- Minskad aptit, förändrad smakupplevelse
- Huvudvärk, yrsel
- Högt blodtryck (hypertension)
- Svårt att tala, heshet (dysfoni), hosta och andfåddhet
- Orolig mage, inklusive diarré, illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär, buksmärta och förstoppning
- Rodnad, svullnad eller smärta i munnen eller svalget (stomatit)
- Hudutslag ibland med blåsor, klåda, smärta i händer eller fotsulor, utslag eller svår hudklåda
- Smärta i leder (artralgi), muskelspasmer, muskelsvaghet och värkande muskler
- Protein i urinen (påvisat vid test)
- Känsla av trötthet eller svaghet, feber och ödem (svullnad)
- Onormala leverfunktionstester (ökade mängder av leverenzymerna aspartataminotransferas, alaninaminotransferas eller alkaliskt fosfatas i blodet, högre blodnivåer av avfallsprodukten bilirubin)
- Onormala njurfunktionstester (ökad mängd kreatinin i blodet)
- Höga (hyperglykemi) eller låga (hypoglykemi) blodsockernivåer
- Anemi (låg nivå av röda blodkroppar som transporterar syre), låg nivå av vita blodkroppar (som är viktiga för att bekämpa infektioner), låg nivå av blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera)
- En ökad nivå av enzymet som bryter ner fett (lipas) och av enzymet som bryter ner stärkelse (amylas)

- Minskning av mängden fosfat
- Ökad eller minskad mängd kalium
- Minskade eller ökade nivåer av kalcium, magnesium eller natrium i blodet
- Minskad kroppsvikt

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

- Allvarlig lunginfektion (lunginflammation)
- Ökning av vissa vita blodkroppar som kallas eosinofiler
- Allergisk reaktion (inklusive anafylaktisk reaktion)
- Minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna (körtlar som sitter ovanför njurarna)
- Uttorkning
- Inflammation i nerverna (orsakar domningar, svaghet, stickningar eller brännande smärta i armar och ben)
- Ringningar i öronen (tinnitus)
- Torra ögon och suddig syn
- Förändringar i hjärtslagets rytm eller frekvens, snabb hjärtfrekvens
- Blodproppar i blodkärl
- Inflammation i lungorna (kännetecknad av hosta och andningssvårigheter), blodproppar i lungorna, vätska runt lungorna
- Näsblod
- Inflammation i tjocktarmen (kolit), muntorrhet, smärta i munnen, maginflammation (gastrit) och hemorrojder
- Inflammation i levern (hepatit)
- Torr hud och svår hudrodnad
- Alopeci (hårfall och tunnare hår), förändring av hårfärgen
- Inflammation i leder (artrit)
- Njursvikt (inklusive abrupt förlust av njurfunktion)
- Smärta, bröstsmärta
- Ökning av triglyceridnivåerna i blodet
- Ökning av kolesterolnivåerna i blodet

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

- Allergisk reaktion relaterad till infusionen av läkemedlet nivolumab
- Inflammation i hypofysen vid hjärnbasen (hypofysit), svullnad i sköldkörteln (tyreoidit)
- En tillfällig inflammation i nerverna som orsakar smärta, svaghet och förlamning i armar och ben (Guillain-Barrés syndrom), muskelsvaghet och trötthet utan förtvinning (myasteniskt syndrom)
- Inflammation i hjärnan
- Inflammation i ögat (vilken orsakar smärta och rodnad)
- Inflammation i hjärtmuskeln
- Blodpropp som förflyttat sig genom artärerna och fastnat
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit), tarmperforering, sveda eller smärta i tungan (glossodyn)
- Hudsjukdom med fläckar av förtjockad röd hud, ofta med silverfärgade hudfjäll (psoriasis)
- Nässelfeber (kliande hudutslag)
- Muskelömheter av svaghet som inte är orsakad av träning (myopati), bensador i käken, smärtsam spricka eller onormal kanal i kroppens vävnader (fistel)
- Njurinflammation
- Lungkollaps med luft instängd i utrymmet mellan lungan och bröstkorgen, vilket ofta orsakar andnöd (pneumothorax)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Inflammation i blodkärl i huden (kutan vaskulit)

- Progressiv förstörelse och förlust av intrahepatiska gallgångar och gulsot

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur CABOMETYX ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är kabozantinib (S)-malat.

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

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

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

Övriga innehållsämnen är:

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

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

CABOMETYX tillhandahålls i förpackningar med en plastburk med 30 filmdragerade tabletter. Burken innehåller tre torkmedelsbehållare med kiselgel och en polyester spole för att motverka skada på de filmdragerade tabletterna. Spara torkmedelsbehållarna och polyester spolen i burken och svälj dem inte.

Innehavare av godkännande för försäljning

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

Tillverkare

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Frankrike

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh
Tyskland

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

**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
PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

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.: +36-1-555-5930

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

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

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0)1753 62 77 77

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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