

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### CABOMETRYX 20 mg filmomhulde tabletten

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

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 15,54 mg lactose.

### CABOMETRYX 40 mg filmomhulde tabletten

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

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 31,07 mg lactose.

### CABOMETRYX 60 mg filmomhulde tabletten

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

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 46,61 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

### CABOMETRYX 20 mg filmomhulde tabletten

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

### CABOMETRYX 40 mg filmomhulde tabletten

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

### CABOMETRYX 60 mg filmomhulde tabletten

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### **Niercelcarcinoom (RCC)**

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

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

#### **Hepatocellulair carcinoom (HCC)**

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

#### **Dosering**

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

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

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

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

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

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

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

#### Gelijktijdige geneesmiddelen

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

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

#### Speciale populaties

##### Oudere patiënten

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

##### Ras

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

##### Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

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

##### Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

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

#### Patiënten met een hartaandoening

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

#### Pediatrische patiënten

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

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

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

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

#### Hepatische effecten

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

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

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

#### Hepatische encefalopathie

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

#### Perforaties en fistels

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

#### Gastro-intestinale (GI) stoornissen

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

#### Trombo-embolische incidenten

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

#### Hemorragie

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

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

#### Trombocytopenie

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

#### Wondcomplicaties

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

#### Hypertensie

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

#### Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom

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

#### Proteïnurie

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

#### Reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom

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

#### Verlenging van het QT-interval

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

#### Afwijkingen van biochemische laboratoriumtesten

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

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

#### CYP3A4-inductoren en -remmers

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

#### P-glycoproteïnesubstraten

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

#### MRP2-remmers

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

#### Waarschuwingen gerelateerd aan hulpstoffen

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effect van andere geneesmiddelen op cabozantinib

##### *CYP3A4-remmers en -inductoren*

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

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

##### *Maag-pH-modificatoren*

Gelijktijdige toediening van de protonpompremmer (PPI) esomeprazol (40 mg per dag gedurende 6 dagen) met een eenmalige dosis van 100 mg cabozantinib aan gezonde vrijwilligers resulteerde in geen klinisch relevant effect op de cabozantinib plasmablootstelling (AUC). Wanneer maag-pH-modificatoren (d.w.z. PPI's, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en antacida) gelijktijdig met cabozantinib worden toegediend, is er geen dosisaanpassing geïndiceerd.

### *MRP2-remmers*

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

### *Galzuurbinders (chelatoren)*

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

### Effect van cabozantinib op andere geneesmiddelen

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

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

### *P-glycoproteïnesubstraten*

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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



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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

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

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

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

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

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

#### Gastro-intestinale (GI) perforatie

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

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

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

Fatale perforaties zijn voorgekomen in het klinische programma met cabozantinib.

#### Hepatische encefalopathie

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

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

#### Diarree

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

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

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

#### Fistels

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

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

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

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

#### Hemorragie

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

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

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

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

#### Reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel. Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

E-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### 4.9 Overdosering

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

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

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

##### Werkingsmechanisme

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

##### Farmacodynamische effecten

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

##### Elektrofysiologie van het hart

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

##### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

De veiligheid en werkzaamheid van CABOMETYX voor de behandeling van niercelcarcinoom volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label, multicenter fase 3-onderzoek (METEOR). Patiënten (N=658) met gevorderd RCC met een *clear cell*-component die eerder ten minste 1 voorafgaande

VEGF-receptortyrosinekinaseremmer (VEGFR TKI) hadden gekregen, werden gerandomiseerd (1:1) naar CABOMETYX (N=330) of everolimus (N=328). Patiënten konden andere voorafgaande behandelingen hebben gekregen, inclusief cytokines en antilichamen gericht tegen VEGF, de *programmed death 1* (PD-1)-receptor, of de liganden ervan. Patiënten met behandelde hersenmetastasen werden toegestaan. Progressievrije overleving (PFS) werd geëvalueerd door een geblindeerde, onafhankelijke radiologie-beoordelingscommissie en de primaire analyse werd uitgevoerd bij de eerste 375 gerandomiseerde proefpersonen. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren objectief responspercentage (ORR) en totale overleving (overall survival, OS). Tumorbeoordelingen werden gedurende de eerste 12 maanden om de 8 weken uitgevoerd, daarna om de 12 weken.

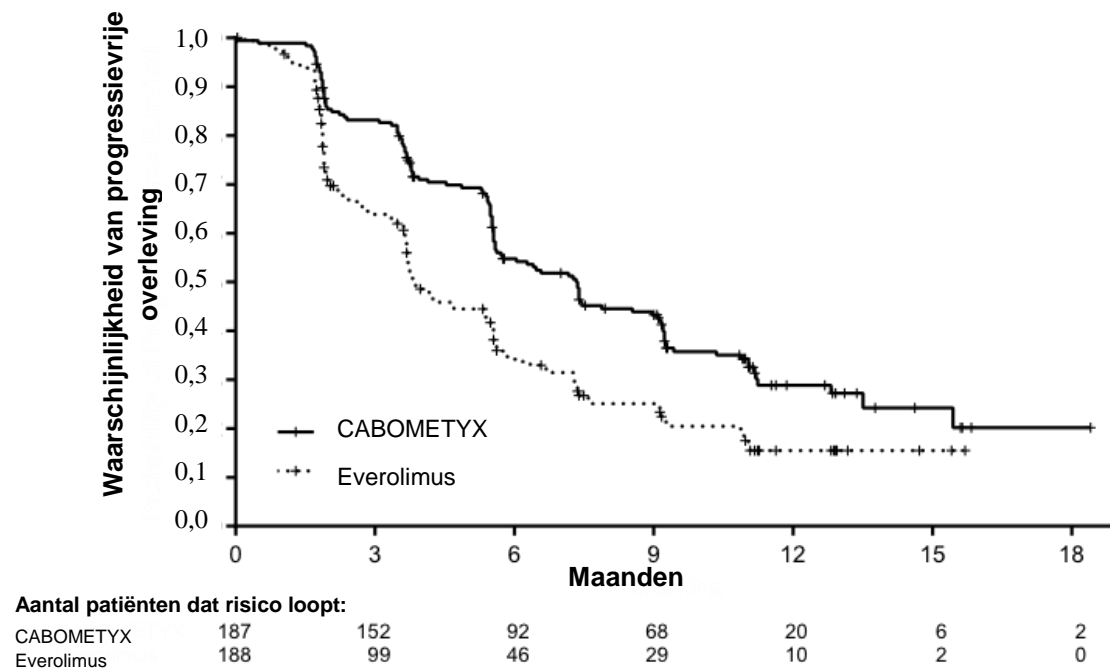
De basislijn demografische en ziektekenmerken waren vergelijkbaar tussen de CABOMETYX groep en de everolimus groep. De meeste van de patiënten waren mannen (75%), met een mediane leeftijd van 62 jaar. Eenenzeventig procent (71%) had slechts één voorafgaande VEGFR TKI gekregen; 41% van de patiënten had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

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

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

De bevindingen van objectief responspercentage worden samengevat in Tabel 4.

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

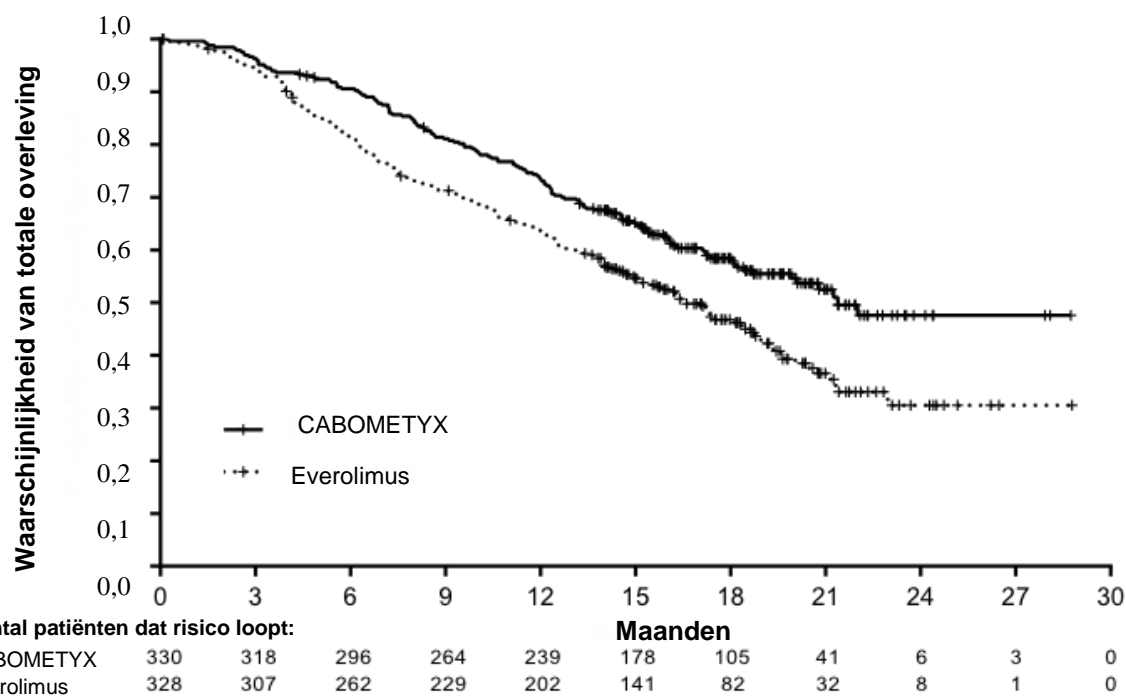


**Tabel 3: Samenvatting van PFS-bevindingen door onafhankelijke radiologie-beoordelingscommissie, bij RCC-proefpersonen volgend op voorgaand vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie (METEOR)**

Eindpunt	Populatie primaire PFS-analyse		<i>Intent-To-Treat</i> -populatie	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediane PFS (95% BI), maanden	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
HR (95% BI), p-waarde <sup>1</sup>	0,58 (0,45; 0,74); p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62); p<0,0001	

<sup>1</sup> gestratificeerde log-rangorde-toets

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



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

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

<sup>1</sup> chi-kwadraat-toets



### *Klinische gegevens bij therapie-naïef niercelcarcinoom*

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

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

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

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

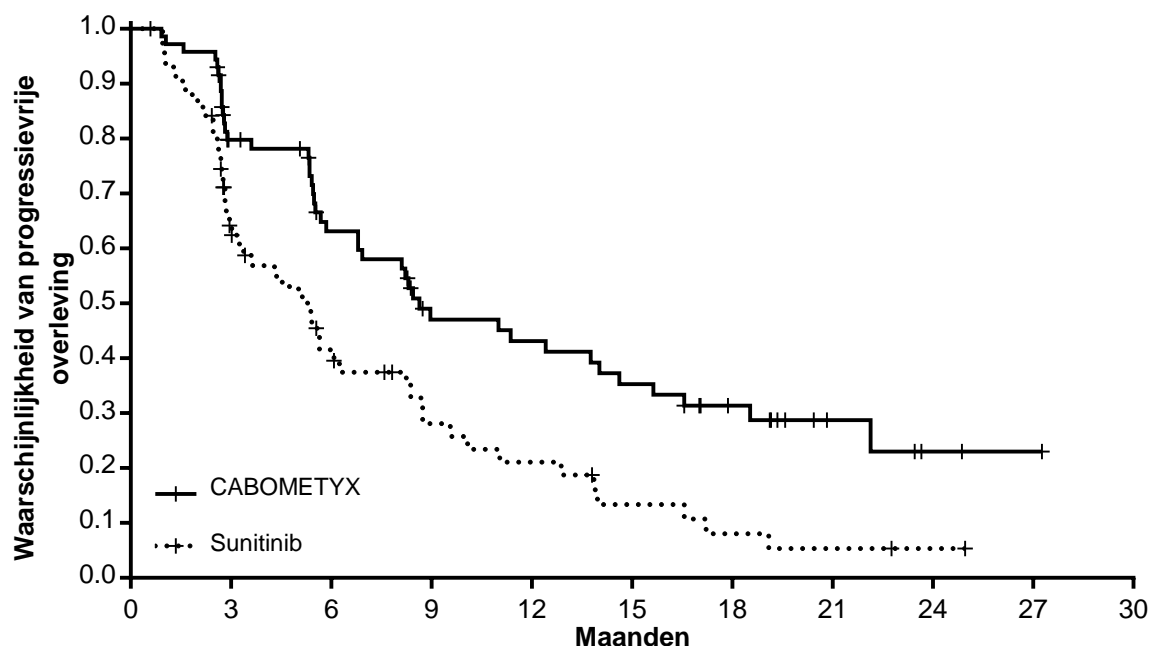
Een statistisch significante verbetering in PFS, zoals retrospectief geëvalueerd door een geblindeerde onafhankelijke radiologie-beoordelingscommissie (IRC), werd aangetoond voor CABOMETYX in vergelijking met sunitinib (Figuur 3 en Tabel 5). De PFS-bevindingen middels beoordeling door de onderzoeker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

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

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

De ORR-bevindingen zijn samengevat in Tabel 5.

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



Aantal patiënten dat risico loopt:

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

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

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

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

<sup>a</sup> in overeenstemming met EU censoring

<sup>b</sup> Stratificatiefactoren volgens IxRS omvatten IMDC-risicocategorieën (intermediate risk, poor risk en botmetastasen (ja, neen))

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

### *Klinische gegevens bij hepatocellulair carcinoom*

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

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

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

Mannen: 82%

Mediane leeftijd: 64 jaar

Kaukasisch: 56%, Aziatisch: 34%

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

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

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

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

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

Radiotherapie voorafgaand aan behandeling met cabozantinib: 37%

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

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

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

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

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

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

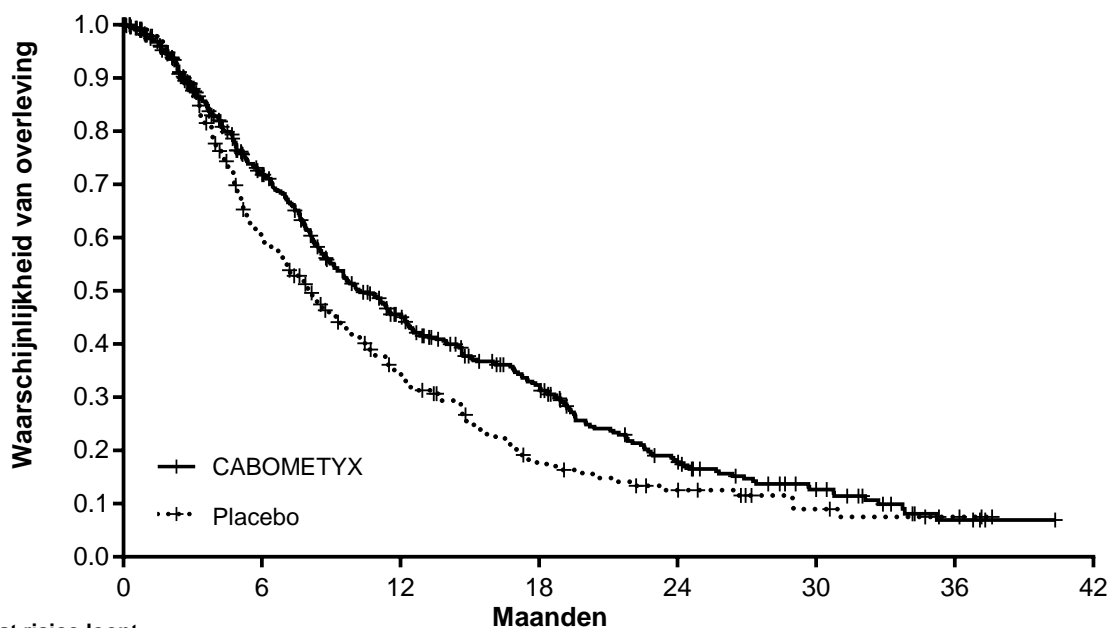
<sup>1</sup> 2-zijdige gestratificeerde log-rank test met etiologie van ziekte (HBV [met of zonder HCV], HCV [zonder HBV] of andere), geografische regio (Azië, andere regio's) en aanwezigheid van extrahepatische uitbreiding van de ziekte en/of microvasculaire invasie (Ja, Neen) als stratificatiefactoren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

<sup>2</sup> geschat met behulp van een regressiemodel van Cox ('Cox proportional hazards'-model)

<sup>3</sup> geëvalueerd door de onderzoeker op basis van RECIST 1.1

<sup>4</sup> gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-test

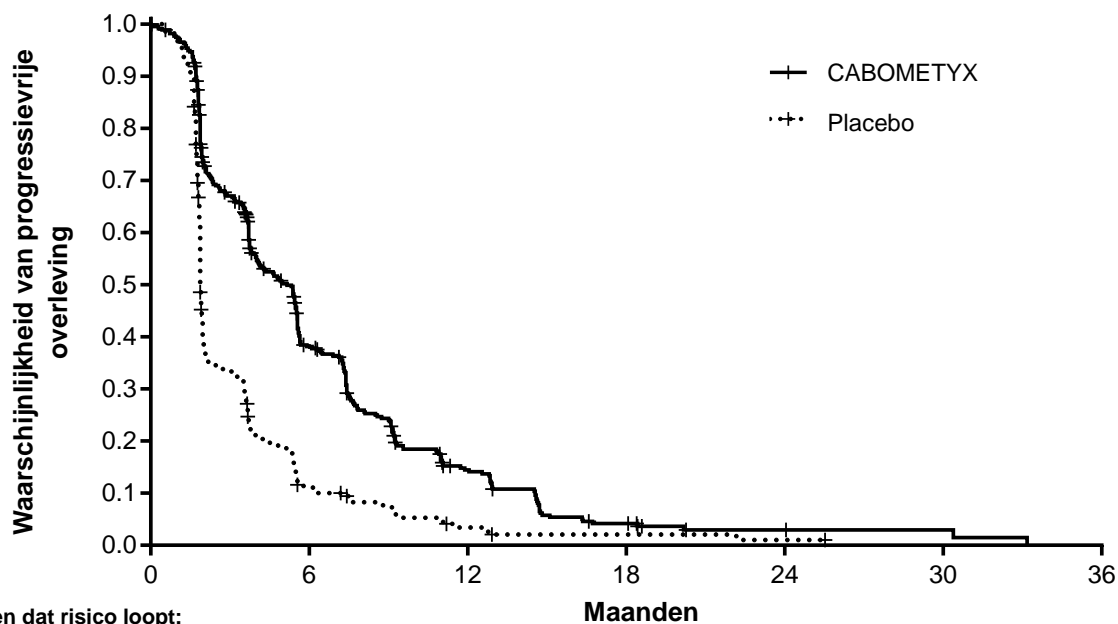
**Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van totale overleving (CELESTIAL)**



Aantal patiënten dat risico loopt:

CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

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



Aantal patiënten dat risico loopt:

CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

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

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

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

#### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

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

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

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

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

#### Eliminatie

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

#### Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties

##### Nierfunctiestoornis

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

##### Leverfunctiestoornis

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

##### Ras

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de tablet

Microkristallijn cellulose  
Watervrij lactose  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellose natrium  
Watervrij colloïdaal silicium  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.



## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrijk

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening: 9 september 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

07/2019

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