

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

COMETRIQ 20 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén harde capsule bevat cabozantinib (*S*)-malaat equivalent aan 20 mg cabozantinib. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule.

De harde capsules zijn grijs met “XL184 20mg” in zwarte inkt op de romp van de capsule gedrukt. De capsule bevat een gebroken wit tot wit poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

COMETRIQ is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressief, niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of metastatisch medullair schildklier carcinoom.

Voor patiënten van wie Rearranged during Transfection (RET)-mutatie- en RAS-mutatiestatus niet bekend of negatief is, dient vóór de beslissing met betrekking tot de individuele behandeling rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een lager voordeel (zie belangrijke informatie in de rubrieken 4.4 en 5.1).

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

Behandeling met COMETRIQ dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft in de toediening van antikankergeneesmiddelen.

#### Dosering

De aanbevolen dosis COMETRIQ is eenmaal daags 140 mg, in te nemen als één oranje capsule van 80 mg en drie grijze capsules van 20 mg. De behandeling dient voortgezet te worden tot de patiënt geen klinisch voordeel meer heeft van de behandeling of tot onacceptabele toxiciteit optreedt.

Het ligt in de lijn der verwachtingen dat een meerderheid van de patiënten die worden behandeld met COMETRIQ als gevolg van toxiciteit een of meer dosisaanpassingen nodig zal hebben (verlaging en/of onderbreking). Patiënten dienen daarom nauwlettend gemonitord te worden gedurende de eerste acht weken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Voor behandeling van vermoedelijke bijwerkingen op het geneesmiddel kan mogelijk tijdelijke onderbreking en/of dosisverlaging van de behandeling met COMETRIQ nodig zijn. Wanneer dosisverlaging nodig is, is het raadzaam te verlagen tot dagelijks 100 mg, in te nemen als één oranje capsule van 80 mg en één grijze capsule van 20 mg en vervolgens tot eenmaal daags 60 mg, in te nemen als drie grijze capsules van 20 mg.

Dosisonderbrekingen worden geadviseerd voor de behandeling van CTCAE klasse 3 of hogere toxiciteiten of ondraaglijke klasse 2 toxiciteiten.

Dosisverlagingen worden aanbevolen voor gevallen die, indien persistent, ernstig of ondraaglijk zouden kunnen worden.

Daar zich in het begin van de loop van de behandeling de meeste incidenten kunnen voordoen, dient de arts de patiënt nauwlettend te evalueren tijdens de eerste acht weken van de behandeling om te bepalen of dosisaanpassingen nodig zijn. Incidenten die zich gewoonlijk in het begin voordoen omvatten hypocalciëmie, hypokaliëmie, trombocytopenie, hypertensie, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES) en gastro-intestinale (GI) incidenten (buikpijn of pijn in de mond, slijmvliesontsteking, constipatie, diarree, braken).

Het optreden van sommige ernstige nadelige reacties (zoals maagdarmfistels) kan afhankelijk zijn van de cumulatieve dosis en kan aanwezig zijn in een later stadium van de behandeling.

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

#### Gelijktijdige geneesmiddelen

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

Selectie van een alternatief gelijktijdig geneesmiddel met geen of minimaal potentieel voor het induceren of remmen van CYP3A4 dient te worden overwogen.

#### Oudere patiënten

Er wordt geen specifieke dosisaanpassing voor het gebruik van cabozantinib bij oudere personen ( $\geq 65$  jaar) aanbevolen. Er is echter een trend in een verhoogd percentage van ernstige bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 75 jaar en ouder.

#### Ras

Er is weinig ervaring met cabozantinib bij niet-blanke patiënten.

#### 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 daar de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze groep patiënten.

#### Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matig ernstig leverfunctiestoornis is de aanbevolen dosis cabozantinib eenmaal daags 60 mg. Controleer op bijwerkingen en pas indien nodig de dosis aan of onderbreek de dosering (zie rubriek 4.2). Cabozantinib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis daar de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze groep patiënten.

#### Patiënten met hartfunctiestoornis

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

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cabozantinib bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Capsules dienen heel en niet geopend te worden doorgeslikt. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende ten minste 2 uur vóór tot 1 uur na het innemen van COMETRIQ niets te eten.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Dosisverlagingen en dosisonderbrekingen hebben zich bij respectievelijk 79% en 72% van met cabozantinib behandelde patiënten in het centrale klinische trial. Bij 41% van de patiënten waren twee dosisverlagingen nodig. De mediane tijd tot eerste dosisverlaging was 43 dagen en tot eerste dosisonderbreking was 33 dagen. Nauwlettend monitoren van patiënten is daarom aanbevolen gedurende de eerste acht weken van de behandeling (zie rubriek 4.2).

#### Perforaties, fistels en intra-abdominale abcessen

Bij cabozantinib zijn ernstige GI-perforaties en fistels, soms fataal, en intra-abdominale abcessen waargenomen. Patiënten die recent radiotherapie hebben gehad, inflammatoire darmziekte (bijv. de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis of diverticulitis) hebben, tumorinfiltratie van de trachea, bronchi of oesofagus hebben, complicaties van eerdere GI-chirurgie hebben (met name in verband met vertraagde of onvolledige genezing) of complicaties van eerdere radiotherapie van de thoraxholte (inclusief mediastinum) hebben, 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. Niet-GI fistels dienen waar van toepassing te worden uitgesloten in gevallen van het begin van mucositis na aanvang van de behandeling. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een GI-perforatie of een GI of niet-GI fistel ondervinden.

#### Trombo-embolische incidenten

Bij cabozantinib zijn gevallen van veneuze trombo-embolie en gevallen van arteriële trombo-embolie waargenomen. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib bij patiënten die risico lopen op, of die een voorgeschiedenis hebben van, deze incidenten. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een acuut myocardinfarct of enige andere klinisch significante arteriële trombo-embolische complicatie ontwikkelen.

#### Hemorragie

Hemorragie is waargenomen bij cabozantinib. Patiënten die aanwijzingen hebben van betrokkenheid van de trachea of bronchi door tumor of een voorgeschiedenis van hemoptyse voorafgaand aan aanvang van behandeling dienen zorgvuldig geëvalueerd te worden alvorens aan te vangen met de behandeling met cabozantinib. Cabozantinib dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige hemorragie of recente hemoptyse.

#### Wondcomplicaties

Bij cabozantinib zijn wondcomplicaties waargenomen. Indien mogelijk dient behandeling met cabozantinib ten minste 28 dagen voor een geplande 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. Alle patiënten dienen 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.

### Osteonecrose

Gevallen van osteonecrose van de kaak (ONJ) zijn waargenomen bij cabozantinib. Vóór aanvang met cabozantinib en periodiek tijdens de behandeling met cabozantinib dient een oraal onderzoek te worden uitgevoerd. Patiënten dienen geadviseerd te worden met betrekking tot mond-hygiënepraktijk. Indien mogelijk dient behandeling met cabozantinib ten minste 28 dagen voor een geplande chirurgische ingreep te worden gestopt voor invasieve gebitsprocedures. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die middelen ontvangen geassocieerd met ONJ, zoals bisfosfonaten. Stop met cabozantinib bij patiënten die ONJ ondervinden.

### Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES) is opgemerkt 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. Behandeling met cabozantinib dient gestopt te worden bij patiënten met RPLS.

### Verlenging van het QT-interval

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, patiënten die antiaritmica gebruiken of patiënten met relevante reeds bestaande hartziekte, bradycardie of elektrolytstoornissen. Bij gebruik van cabozantinib dient periodiek monitoren met ECG's en elektrolyten tijdens behandeling (serumcalcium, -kalium en -magnesium) te worden overwogen. Men dient voorzichtig te zijn met gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-remmers, die plasmaconcentraties van cabozantinib kunnen verhogen.

### CYP3A4-inductors en -remmers

Cabozantinib is een CYP3A4-substraat. Gelijktijdige toediening van cabozantinib met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol resulteerde in een verhoging in plasmablootstelling van cabozantinib. 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 in plasmablootstelling van cabozantinib. Daarom dient chronische toediening van middelen die sterke CYP3A4-inductors 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, dabigatranetexilaat, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) terwijl zij cabozantinib ontvangen.

### MRP2-remmers

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

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

### Effect van andere geneesmiddelen op cabozantinib

#### *CYP3A4-remmers en -inductors*

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 plasmablootstelling van cabozantinib (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 plasmablootstelling van cabozantinib (AUC) bij eenmalige dosis met 77%. Chronische gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductors (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 niet in een klinisch significant effect op de plasmablootstelling van cabozantinib (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 verhogingen van plasmaconcentraties van cabozantinib.

#### *Galzout-sekwestrerende middelen*

Galzout-sekwestrerende middelen zoals cholestyramine en cholestagel kunnen interactie geven met cabozantinib en kunnen van invloed zijn op de absorptie (of reabsorptie), resulterend in een potentieel verlaagde blootstelling (zie rubriek 5.2). De klinische significantie 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 farmacokinetica van anticonceptiesteroïden. Daar 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<sub>50</sub> = 7,0 μM), 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, dabigatranetexilaat, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) terwijl zij cabozantinib ontvangen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Men dient vrouwen die kinderen kunnen krijgen 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 worden gezien als “effectieve anticonceptiemethoden,” 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 ervan 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 mensen. Op basis van niet-klinische veiligheidsbevindingen kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid 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 of het bedienen van machines.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen in verband met cabozantinib zijn longontsteking, slijmvliesontsteking, hypocalciëmie, dysfagie, uitdroging, longembolie en hypertensie. De vaakst voorkomende bijwerkingen van ongeacht welke klasse (ervaren door ten minste 20% van de patiënten) omvatten diarree, PPES, gewichtsvermindering, verminderde eetlust, misselijkheid, vermoeidheid, dysgeusie, verandering van haarkleur, hypertensie, stomatitis, constipatie, braken, slijmvliesontsteking, verhoogde alanine-aminotransferase (ALT), verhoogde aspartaataminotransferase (AST), asthenie en dysfonie.

De vaakst voorkomende laboratoriumafwijkingen waren verhoogd aspartaat-aminotransferase (AST), verhoogd alanine-aminotransferase (ALT), verhoogde alkalische fosfatase (ALP), lymfopenie, hypocalciëmie, neutropenie, trombocytopenie, hypofosfatemie, hyperbilirubinemie, hypomagnesiëmie en hypokaliëmie.

#### Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

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

### **Tabel 1: Bij cabozantinib gerapporteerde bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaan- klassen volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		abces (inclusief visceraal, huid, gebit), longontsteking, folliculitis, schimmelinfectie (inclusief huid, oraal, genitaal)	aspergilloom	
Endocriene aandoeningen		hypothyroïdie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust, hypocalciëmie, hypofosfatemie, hyperbilirubinemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie	dehydratie, hypoalbuminemie		
Psychische stoornissen		angst, depressie, staat van verwarring	abnormale dromen, delirium	
Zenuwstelselaandoeningen	dysgeusie, hoofdpijn, duizeligheid	cerebrovasculair accident, perifere neuropathie, paresthesie, ageusie, tremor	ataxie, aandachtsstoornis, leverencefalopathie, verlies van bewustzijn, spraakstoornis, posterieur reversibel encefalopathie-syndroom	
Oogaandoeningen		wazig zien	cataract, conjunctivitis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		oorpijn, tinnitus	hypoacusis	
Hartaandoeningen		atriale fibrillatie	angina pectoris, supraventriculaire tachycardie	myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	hypertensie	hypotensie, veneuze trombose, bleke gelaatskleur, perifere koudheid	arteriële trombose	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dysfonie, orofaryngeale pijn	niet-gastro-intestinale fistels (inclusief tracheaal, pneumomediastinum, tracheo-oesofageaal), longembolie, luchtwegbloeding	atelectase, faryngeaal oedeem, pneumonitis	



<b>Systeem/orgaan- klassen volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Niet bekend</b>
		(inclusief pulmonaal, bronchiaal, tracheaal), longontsteking, aspiratie		
Maag-darmstelsel- aandoeningen	diarree, misselijkheid, stomatitis, constipatie, braken, buikpijn, dyspepsie, dysfagie, glossodynie	gastro-intestinale perforatie, gastro- intestinale bloeding, pancreatitis, hemorroiden, anale fissuur, anale ontsteking, cheilitis	gastrointestinale fistels, oesofagitis	
Lever- en galaandoeningen		cholelithiase		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	palmoplantair erythrodysesthesies yndroom, verandering van haarkleur, uitslag, droge huid, alopecia, erytheem	hyperkeratose, acne, blaarvorming, abnormale haargroei, huidschilfering, huidhypo- pigmentatie	huidzweer, telangiëctasie	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	artralgie, spierspasmen, pijn in extremiteit	musculoskeletale borstpijn, osteonecrose van de kaak	rabdomyolyse	
Nier- en urine- aandoeningen		proteïnurie, dysurie, hematurie	acuut nierfalen	
Voortplantings- stelsel- en borstaandoe- ningen			amenorroe, vaginale hemorragie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	vermoeidheid, slijmvlies- ontsteking, asthenie	verzwakte wondgenezing, koude rillingen, gezichtsoedeem	cyste, gezichtspijn, gelokaliseerd oedeem	
Onderzoeken	gewichtsverlies, verhoogde serum- ALT, -AST en – ALP, verhoogde bloed-LDH, verhoogde bloed- TSH, lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie	verhoogde bloedcreatinine- fosfokinase	verkorte geactiveerde partiële tromboplastine- tijd, verhoogd eosinofielen aantal, verhoogd trombocytenaantal	

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een thyroïdstimulerend hormoon (TSH)-waarde boven normaal na de eerste dosis werd waargenomen bij 57% van patiënten op cabozantinib versus 19% van patiënten op placebo (ongeacht basislijnwaarden). Tweënnegentig procent van de patiënten op de cabozantinib-arm had een eerdere thyroïdectomie en 89% gebruikten vóór de eerste dosis schildklierhormonen.

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 (op een dosis van 140 mg per dag) werd waargenomen bij een gecontroleerd klinisch onderzoek bij kankerpatiënten. Dit effect werd niet in verband gebracht met een verandering in cardiale golfvormmorfologie of nieuwe ritmes. Geen enkele met cabozantinib behandelde proefpersoon had een QTcF >500 ms.

#### 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 symptomen van overdosering vastgesteld.

In het geval van vermoedelijke overdosering dient behandeling met cabozantinib gestopt en ondersteunende zorg gegeven te worden. Metabole klinische laboratoriumparameters dienen ten minste wekelijks of als klinisch passend wordt geacht te worden gecontroleerd voor het bepalen 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 molecuul dat meerdere receptortyrosinekinasen (RTK's) remt die betrokken zijn bij tumorgroei en angiogenese, pathologische bothermmodellering 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 RET, de GAS6-receptor (AXL), de stamcelfactorreceptor (KIT) en Fms-achtige tyrosinekinase-3 (FLT3).

#### Farmacodynamische effecten

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

Werkzaamheid met cabozantinib werd waargenomen bij patiënten met medullaire schildklierkanker met wild-type of mutant RET.

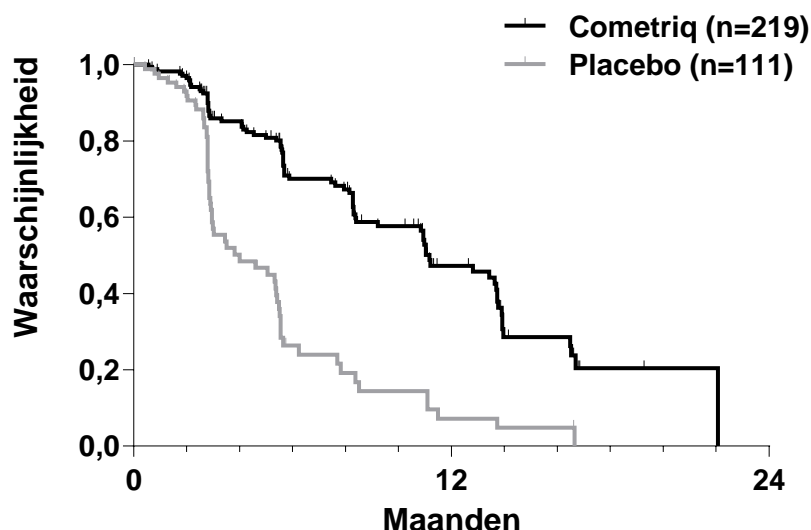
### Klinische gegevens bij medullaire schildklierkanker

Een multicentrisch, gerandomiseerd dubbelblind onderzoek waarbij cabozantinib (N = 219) werd vergeleken met placebo (N = 111) werd uitgevoerd bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of metastatische MTC en gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie binnen 14 maanden vóór opname in het onderzoek. Het primaire doel was het vergelijken van progressievrije overleving (PFS) bij patiënten die cabozantinib ontvingen versus patiënten die placebo ontvingen. De secundaire doelstellingen waren het vergelijken van het totale responspercentage (ORR) en totale overleving (OS). Bij de beoordeling van PFS en ORR werd gebruik gemaakt van een gecentraliseerd, onafhankelijk, geblindeerd overzicht van de beeldvormingsgegevens. Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

De resultaten van de PFS-analyse vertoonden op basis van de centrale beoordeling RECIST-bepaling een statistisch significant verschil in de duur van PFS met cabozantinib versus placebo: De mediane duur was 11,2 maanden voor proefpersonen in de cabozantinib-arm versus 4,0 maanden voor proefpersonen in de placebo-arm (gestratificeerde hazard-ratio [HR] = 0,28; 95% BI: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Figuur 1). De PFS-resultaten werden consistent geëvalueerd over alle basislijn- en demografische subgroepen, inclusief eerdere behandeling met tyrosinekinaseremmers (die mogelijk bestonden uit stoffen die zijn gericht op routes in verband met anti-angiogenese), RET mutationale status (inclusief proefpersonen van wie werd gedocumenteerd dat zij geen RET-mutaties hebben), eerdere antikanker- of radiotherapiestatus of het bestaan van botmetastasen.

De ORR was respectievelijk 27,9% en 0% voor proefpersonen in de cabozantinib-arm en placebo-arm, ( $p < 0,0001$ ; Tabel 2). De mediane duur van objectieve responses was 14,6 maanden (95% BI: 11,1, 17,5) voor proefpersonen in de cabozantinib-arm.

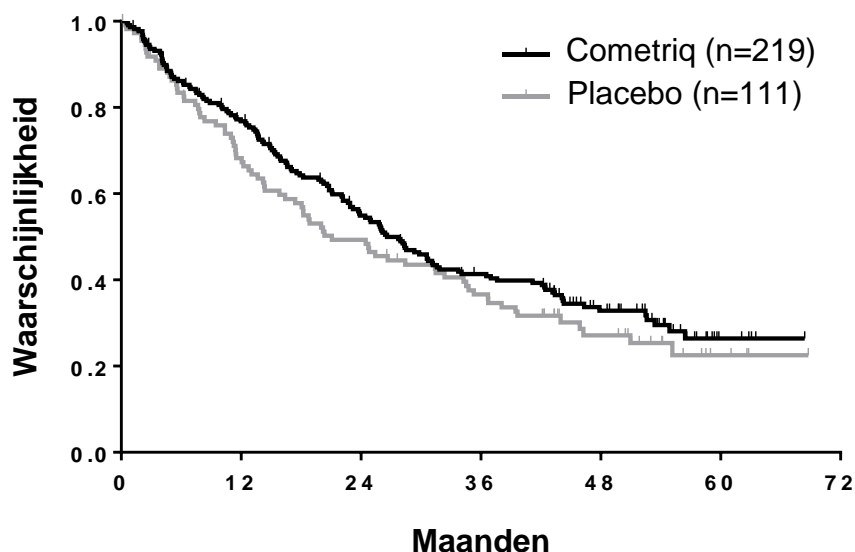
**Figuur 1: Kaplan Meier-curve van progressievrije overleving**



Aantal patiënten dat risico loopt								
Maand	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

De eindanalyse van OS werd uitgevoerd na het optreden van 218 incidenten (gevallen van overlijden) en toont een trend voor een toename in mediane overleving van 5,5 maanden in de cabozantinib-arm: mediaan (maanden) 26,6 cabozantinib vs. 21,1 placebo (HR = 0,85 [95 % BI: 0,64, 1,12],  $p = 0,2409$ ).

**Figuur 2: Kaplan-Meier curve van totale overleving**



**Tabel 2: Samenvatting van de belangrijke werkzaamheidsbevindingen**

	<b>Cabozantinib</b>	<b>Placebo</b>
<b>Mediane progressievrije overleving</b>	11,2 maanden	4,0 maanden
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p < 0,0001	
<b>Mediane totale overleving</b>	26,6 maanden	21,1 maanden
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
<b>Totaal responspercentage<sup>a</sup> (95% BI)</b>	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p < 0,0001	
<b>Duur van respons; Mediaan (95% BI)</b>	14, 6 maanden (11,1, 17,5)	N.v.t.
<b>Ziektecontrolepercentage<sup>b</sup> (95% BI)</b>	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
<b>Calcitoninerespons<sup>a</sup></b>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
<b>CEA-respons<sup>a</sup></b>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Respons = CR + PR

<sup>b</sup> Ziektecontrolepercentage = SD+ ORR

<sup>c</sup> Omvat patiënten die te evalueren waren voor respons

### RET-mutatiestatus

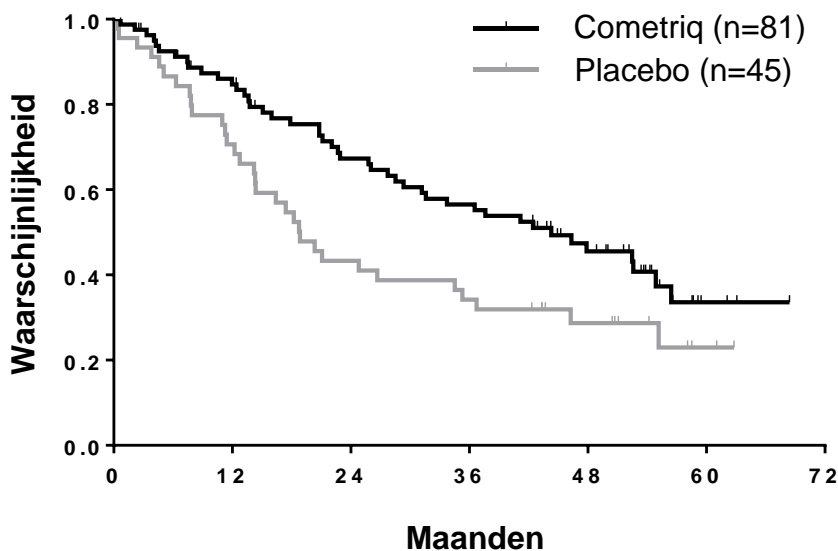
Van de 215 proefpersonen met voldoende gegevens voor het bepalen van de mutationale status, werd 78,6% (n=169) geklasseerd als *RET*-mutatiepositief (waarvan er 126 positief waren voor de M918T-mutatie) en werd 21,4% (n=46) geklasseerd als *RET*-mutatienegatief. Voor nog eens 115 proefpersonen kon de *RET*-mutationale status niet worden bepaald of was deze niet duidelijk. Alle drie de subgroepen vertoonden verhoogde PFS in de cabozantinib-arm in vergelijking met de placebo-arm (HR's van respectievelijk 0,23, 0,53 en 0,30 voor *RET*-mutatiepositieve, negatieve en onbekende subgroepen). De objectieve responspercentages die in deze subgroepen werden gemeten waren over het algemeen consistent met de PFS-resultaten, met de *RET*-mutatiepositieve, negatieve en onbekende subgroepen die tumorresponspercentages vertoonden van respectievelijk 32%, 22% en 25%.

Aanvullende genetische analyse toonde aan dat een klein aantal patiënten somatische tumormutaties hadden in *HRAS*, *KRAS* of *NRAS*. Deze patiënten (n=16) vertoonden significante verlenging van PFS (HR van 0,15) en een objectief responspercentage van 31%. *RET*-mutatienegatieve patiënten zonder

aanwijzingen van RAS-mutatie (n=33) vertoonden een verminderd PFS-voordeel op cabozantinib (HR van 0,87) en een lager responspercentage van 18% in vergelijking met andere mutationele subgroepen.

Een significante verbetering in totale overleving (OS) werd waargenomen in de subgroep van *RET* M918T-mutatiepositieve patiënten (n=81/219 cabozantinib-arm); 44,3 maanden in de cabozantinib-arm vs. 18,9 maanden in de placebo-arm (HR = 0,60, p = 0,0255). Er was geen verbetering in OS voor de *RET* M918T-negatieve en onbekende subgroepen.

**Figuur 3: Kaplan-Meier analyse van OS onder proefpersonen met een *RET* M918T-mutatie**



#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met cabozantinib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van maligne solide tumoren (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van cabozantinib, worden piekplasmaconcentraties van cabozantinib bereikt bij 2 tot 5 uur na dosering. Plasmaconcentratie-tijdprofielen tonen ongeveer 24 uur na toediening een tweede absorptiepiek, hetgeen suggereert dat cabozantinib enterohepatische recirculatie kan ondergaan.

Herhaalde dagelijkse dosering van cabozantinib op 140 mg 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 (respectievelijk 41% en 57%) matig in relatie tot nuchtere condities bij gezonde vrijwilligers die een enkele orale dosis cabozantinib van 140 mg toegediend kregen. Er is geen informatie over het exacte effect van voedsel wanneer het 1 uur na toediening van cabozantinib werd genomen.

### Distributie

Cabozantinib wordt *in vitro* sterk proteïnegebonden in humaan plasma ( $\geq 99,7\%$ ). Op basis van het populatie-farmacokinetische (PK) model is het distributievolume (V/F) ongeveer 349 l (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Proteïnebinding was niet veranderd bij proefpersonen met een lichte of matig ernstige nier- of leverfunctiestoornis.

### Biotransformatie

Cabozantinib werd *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-desmethyamidesplitsingsproductsulfaat. 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 geneesmiddel-gerelateerde plasmablootstelling.

Cabozantinib is een substraat voor *in vitro* CYP3A4-metabolisme, als een neutraliserend antilichaam tegen CYP3A4-geremde vorming van metaboliet XL184 N-oxide met  $>80\%$  bij een NADPH-gekatalyseerde humane lever microsomale (HLM) incubatie; in tegenstelling, neutraliserende antilichamen tegen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 en CYP2E1 hadden geen effect op de vorming van cabozantinib-metabolieten. Een neutraliserend antilichaam tegen CYP2C9 vertoonde een minimaal effect op de vorming van cabozantinib-metabolieten (d.w.z. een vermindering van  $<20\%$ ).

### Eliminatie

De terminale plasmahalfwaardetijd van cabozantinib in onderzoeken met enkele doses bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 120 uur. Gemiddelde klaring (CL/F) op steady-state bij kankerpatiënten werd geraamd op 4,4 l/uur bij een populatie PK-analyse. Binnen een afnameperiode van 48 dagen na een enkele dosis  $^{14}\text{C}$ -cabozantinib bij gezonde vrijwilligers, werd ongeveer 81% van de totaal toegediende radioactiviteit teruggewonnen met 54% in feces en 27% in urine.

### Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties

#### Nierfunctiestoornis

Resultaten van een onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis geven aan dat de verhoudingen van geometrische LS-gemiddelde voor plasmacabozantinib,  $C_{\max}$  en  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  19 % en 30 % hoger waren voor proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis (90 % BI voor  $C_{\max}$  91,60 % tot 155,51 %;  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  98,79 % tot 171,26 %) en 2 % en 6-7 % hoger (90 % BI voor  $C_{\max}$  78,64 % tot 133,52 %;  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  79,61 % tot 140,11 %) voor proefpersonen met een matig ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis zijn niet onderzocht.

#### Leverfunctiestoornis

Resultaten van een onderzoek bij patiënten met een leverfunctiestoornis geven aan dat blootstelling ( $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ) met respectievelijk 81 % en 63 % toenam bij proefpersonen met een lichte en matig ernstige leverfunctiestoornis (90 % BI voor  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ : 121,44 % tot 270,34 % voor lichte en 107,37 % tot 246,67 % voor matig ernstige). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht.

### Ras

Er zijn geen gegevens beschikbaar om een verschil in PK op basis van ras vast te stellen.

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

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij ratten en honden met een duur van maximaal 6 maanden waren targetorganen voor toxiciteit het maagdarmkanaal, beenmerg, lymfoïde weefsels, nier, bijnier- en voortplantingskanaalweefsels. Het niet-opgemerkte bijwerkingenniveau (NOAEL) voor deze bevindingen lagen onder humane klinische blootstellingsniveaus op bedoelde therapeutische dosis.

Cabozantinib heeft geen mutageen of clastogeen potentieel in een standaard reeks 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. In het rasH2 muismodel was cabozantinib niet carcinogeen bij een iets hogere blootstelling dan de beoogde humane therapeutische blootstelling.

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben verminderde mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond. Bovendien werd hypospermatogenese waargenomen bij reuen op blootstellingsniveaus onder humane klinische blootstellingsniveaus op 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 foetale veranderingen in 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 blootstellingsniveau op bedoelde therapeutische dosis.

Jonge ratten (vergelijkbaar met een >2 jaar oude pediatrie populatie) vertoonden toegediend cabozantinib verhoogde WBC-parameters, verlaagde hematopoëse, geslachtsrijpend/onvolgroeid vrouwelijk voortplantingsstelsel (zonder vertraagde vaginale opening), gebitsafwijkingen, verminderd botmineraalgehalte en dichtheid, leverpigmentatie en galweghyperplasie. Bevindingen uterus/eierstokken en verminderde hematopoëse leken tijdelijk te zijn, terwijl effecten op botparameters en leverpigmentatie langdurig waren. Er zijn geen evaluaties uitgevoerd bij jonge ratten (vergelijkbaar met een <2 jaar oude pediatrie patiënt).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose

Croscarmellose natrium

Natriumzetmeelglycolaat

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Stearinezuur

#### Capsule-omhulsel

Gelatine

IJzeroxidezwart (E172)

Titaandioxide (E171)

#### Drukinkt

Schellak

IJzeroxidezwart (E172)

Propyleenglycol

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

PVC/PE/PCTFE-Al blisterverpakkingen met folie-achterkant, verzegeld in een secundaire dichtgelaste kaartverpakking.

Blisterkaarten met:

21 x 20 mg capsules (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

Verpakking voor 28 dagen met:

84 capsules (4 blisterkaarten met 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

## **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**

EU/1/13/890/001	21 x 20 mg capsules (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)
EU/1/13/890/004	84 capsules (4 blisterkaarten met 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/03/2014

Datum van laatste verlenging: 8/01/2018



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

08/2019

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

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules

COMETRIQ 80 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén harde capsule bevat cabozantinib (*S*)-malaat equivalent aan 20 mg of 80 mg cabozantinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

De harde capsules zijn grijs met “XL184 20mg” in zwarte inkt op de romp van de capsule gedrukt. De capsule bevat een gebroken wit tot wit poeder.

De harde capsules zijn oranje met “XL184 80mg” in zwarte inkt op de romp van de capsule gedrukt. De capsule bevat een gebroken wit tot wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

COMETRIQ is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressief, niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of metastatisch medullair schildklier carcinoom.

Voor patiënten van wie Rearranged during Transfection (RET)-mutatie- en RAS-mutatiestatus niet bekend of negatief is, dient vóór de beslissing met betrekking tot de individuele behandeling rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een lager voordeel (zie belangrijke informatie in de rubrieken 4.4 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met COMETRIQ dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft in de toediening van antikankergeneesmiddelen.

#### Dosering

De aanbevolen dosis COMETRIQ is eenmaal daags 140 mg, in te nemen als één oranje capsule van 80 mg en drie grijze capsules van 20 mg. De behandeling dient voortgezet te worden tot de patiënt geen klinisch voordeel meer heeft van de behandeling of tot onacceptabele toxiciteit optreedt.

Het ligt in de lijn der verwachtingen dat een meerderheid van de patiënten die worden behandeld met COMETRIQ als gevolg van toxiciteit een of meer dosisaanpassingen nodig zal hebben (verlaging en/of onderbreking). Patiënten dienen daarom nauwlettend gemonitord te worden gedurende de eerste acht weken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Voor behandeling van vermoedelijke bijwerkingen op het geneesmiddel kan mogelijk tijdelijke onderbreking en/of dosisverlaging van de behandeling met COMETRIQ nodig zijn. Wanneer dosisverlaging nodig is, is het raadzaam te verlagen tot dagelijks 100 mg, in te nemen als één oranje capsule van 80 mg en één grijze capsule van 20 mg en vervolgens tot eenmaal daags 60 mg, in te nemen als drie grijze capsules van 20 mg.

Dosisonderbrekingen worden geadviseerd voor de behandeling van CTCAE klasse 3 of hogere toxiciteiten of ondraaglijke klasse 2 toxiciteiten.

Dosisverlagingen worden aanbevolen voor gevallen die, indien persistent, ernstig of ondraaglijk zouden kunnen worden.

Daar zich in het begin van de loop van de behandeling de meeste incidenten kunnen voordoen, dient de arts de patiënt nauwlettend te evalueren tijdens de eerste acht weken van de behandeling om te bepalen of dosisaanpassingen nodig zijn. Incidenten die zich gewoonlijk in het begin voordoen omvatten hypocalciëmie, hypokaliëmie, trombocytopenie, hypertensie, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES) en gastro-intestinale (GI) incidenten (buikpijn of pijn in de mond, slijmvliesontsteking, constipatie, diarree, braken).

Het optreden van sommige ernstige nadelige reacties (zoals maagdarmfistels) kan afhankelijk zijn van de cumulatieve dosis en kan aanwezig zijn in een later stadium van de behandeling.

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

#### Gelijktijdige geneesmiddelen

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

Selectie van een alternatief gelijktijdig geneesmiddel met geen of minimaal potentieel voor het induceren of remmen van CYP3A4 dient te worden overwogen.

#### Oudere patiënten

Er wordt geen specifieke dosisaanpassing voor het gebruik van cabozantinib bij oudere personen ( $\geq 65$  jaar) aanbevolen. Er is echter een trend in een verhoogd percentage van ernstige bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 75 jaar en ouder.

#### Ras

Er is weinig ervaring met cabozantinib bij niet-blanke patiënten.

#### 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 daar de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze groep patiënten.

#### Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis is de aanbevolen dosis cabozantinib eenmaal daags 60 mg. Controleer op bijwerkingen en pas indien nodig de dosis aan of onderbreek de dosering (zie rubriek 4.2). Cabozantinib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis daar de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze groep patiënten.

#### Patiënten met hartfunctiestoornis

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

### Pediatriische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cabozantinib bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Capsules dienen heel en niet geopend te worden doorgeslikt. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende ten minste 2 uur vóór tot 1 uur na het innemen van COMETRIQ niets te eten.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Dosisverlagingen en dosisonderbrekingen hebben zich bij respectievelijk 79% en 72%, van met cabozantinib behandelde patiënten in het centrale klinische trial. Bij 41% van de patiënten waren twee dosisverlagingen nodig. De mediane tijd tot eerste dosisverlaging was 43 dagen en tot eerste dosisonderbreking was 33 dagen. Nauwlettend monitoren van patiënten is daarom aanbevolen gedurende de eerste acht weken van de behandeling (zie rubriek 4.2).

### Perforaties, fistels en intra-abdominale abcessen

Bij cabozantinib zijn ernstige GI-perforaties en fistels, soms fataal, en intra-abdominale abcessen waargenomen. Patiënten die recent radiotherapie hebben gehad, inflammatoire darmziekte (bijv. de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis of diverticulitis) hebben, tumorinfiltratie van de trachea, bronchi of oesofagus hebben, complicaties van eerdere GI-chirurgie hebben (met name in verband met vertraagde of onvolledige genezing) of complicaties van eerdere radiotherapie van de thoraxholte (inclusief mediastinum) hebben, 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. Niet-GI fistels dienen waar van toepassing te worden uitgesloten in gevallen van het begin van mucositis na aanvang van de behandeling. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een GI-perforatie of een GI of niet-GI fistel ondervinden.

### Trombo-embolische incidenten

Bij cabozantinib zijn gevallen van veneuze trombo-embolie en gevallen van arteriële trombo-embolie waargenomen. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib bij patiënten die risico lopen op, of die een voorgeschiedenis hebben van, deze incidenten. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een acuut myocardinfarct of enige andere klinisch significante arteriële trombo-embolische complicatie ontwikkelen.

### Hemorragie

Hemorragie is waargenomen bij cabozantinib. Patiënten die aanwijzingen hebben van betrokkenheid van de trachea of bronchi door tumor of een voorgeschiedenis van hemoptyse voorafgaand aan aanvang van behandeling dienen zorgvuldig geëvalueerd te worden alvorens aan te vangen met de behandeling met cabozantinib. Cabozantinib dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige hemorragie of recente hemoptyse.

### Wondcomplicaties

Bij cabozantinib zijn wondcomplicaties waargenomen. Indien mogelijk dient behandeling met cabozantinib ten minste 28 dagen voor een geplande 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. Alle patiënten dienen 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.

#### Osteonecrose

Gevalen van osteonecrose van de kaak (ONJ) zijn waargenomen bij cabozantinib. Vóór aanvang met cabozantinib en periodiek tijdens de behandeling met cabozantinib dient een oraal onderzoek te worden uitgevoerd. Patiënten dienen geadviseerd te worden met betrekking tot mond-hygiënepraktijk. Indien mogelijk dient behandeling met cabozantinib ten minste 28 dagen voor een geplande chirurgische ingreep te worden gestopt voor invasieve gebitsprocedures. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die middelen ontvangen geassocieerd met ONJ, zoals bisfosfonaten. Stop met cabozantinib bij patiënten die ONJ ondervinden.

#### Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES) is opgemerkt 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. Behandeling met cabozantinib dient gestopt te worden bij patiënten met RPLS.

#### Verlenging van het QT-interval

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, patiënten die antiaritmica gebruiken of patiënten met relevante reeds bestaande hartziekte, bradycardie of elektrolytstoornissen. Bij gebruik van cabozantinib dient periodiek monitoren met ECG's en elektrolyten tijdens behandeling (serumcalcium, -kalium en -magnesium) te worden overwogen. Men dient voorzichtig te zijn met gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-remmers, die plasmaconcentraties van cabozantinib kunnen verhogen.

#### CYP3A4-inductors en -remmers

Cabozantinib is een CYP3A4-substraat. Gelijktijdige toediening van cabozantinib met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol resulteerde in een verhoging in plasmablootstelling van cabozantinib. 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 in plasmablootstelling van cabozantinib. Daarom dient chronische toediening van middelen die sterke CYP3A4-inductors 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, dabigatranetexilaat, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) terwijl zij cabozantinib ontvangen.

### MRP2-remmers

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

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

### Effect van andere geneesmiddelen op cabozantinib

#### *CYP3A4-remmers en -inductors*

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 plasmablootstelling van cabozantinib (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 plasmablootstelling van cabozantinib (AUC) bij eenmalige dosis met 77%. Chronische gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductors (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 niet in een klinisch significant effect op de plasmablootstelling van cabozantinib (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 verhogingen van plasmaconcentraties van cabozantinib.

#### *Galzout-sekwestrerende middelen*

Galzout-sekwestrerende middelen zoals cholestyramine en cholestagel kunnen interactie geven met cabozantinib en kunnen van invloed zijn op de absorptie (of reabsorptie), resulterend in een potentieel verlaagde blootstelling (zie rubriek 5.2). De klinische significantie 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 farmacokinetica van anticonceptiesteroïden. Daar 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<sub>50</sub> = 7,0 µM), 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, dabigatranetexilaat, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) terwijl zij cabozantinib ontvangen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Men dient vrouwen die kinderen kunnen krijgen 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 worden gezien als “effectieve anticonceptiemethoden,” 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 ervan 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 mensen. Op basis van niet-klinische veiligheidsbevindingen kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid 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 of het bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen in verband met cabozantinib zijn longontsteking, slijmvliesontsteking, hypocalciëmie, dysfagie, uitdroging, longembolie en hypertensie. De vaakst voorkomende bijwerkingen van ongeacht welke klasse (ervaren door ten minste 20% van de patiënten) omvatten diarree, PPES, gewichtsvermindering, verminderde eetlust, misselijkheid, vermoeidheid, dysgeusie, verandering van haarkleur, hypertensie, stomatitis, constipatie, braken, slijmvliesontsteking, verhoogde alanine-aminotransferase (ALT), verhoogde aspartaataminotransferase (AST), asthenie en dysfonie.

De vaakst voorkomende laboratoriumafwijkingen waren verhoogd aspartaat-aminotransferase (AST), verhoogd alanine-aminotransferase (ALT), verhoogde alkalische fosfatase (ALP), lymfopenie, hypocalciëmie, neutropenie, trombocytopenie, hypofosfatemie, hyperbilirubinemie, hypomagnesiëmie en hypokaliëmie.

### Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden in Tabel 1 vermeld volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentiecategorieën. Frequenties zijn gebaseerd op alle klassen en gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), niet bekend (kan met de beschikbare

gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1: Bij cabozantinib gerapporteerde bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		abces (inclusief visceraal, huid, gebit), longontsteking, folliculitis, schimmelinfectie (inclusief huid, oraal, genitaal)	aspergilloom	
Endocriene aandoeningen		hypothyroïdie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust, hypocalciëmie, hypofosfatemie, hyperbilirubinemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie	dehydratie, hypoalbuminemie		
Psychische stoornissen		angst, depressie, staat van verwarring	abnormale dromen, delirium	
Zenuwstelselaandoeningen	dysgeusie, hoofdpijn, duizeligheid	cerebrovasculair accident, perifere neuropathie, paresthesie, ageusie, tremor	ataxie, aandachtsstoornis, leverencefalopathie, verlies van bewustzijn, spraakstoornis, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom	
Oogaandoeningen		wazig zien	cataract, conjunctivitis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		oorpijn, tinnitus	hypoacusis	
Hartaandoeningen		atriale fibrillatie	angina pectoris, supraventriculaire tachycardie	myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	hypertensie	hypotensie, veneuze trombose, bleke gelaatskleur, perifere koudheid	arteriële trombose	



<b>Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Niet bekend</b>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dysfonie, orofaryngeale pijn	niet-gastro-intestinale fistels (inclusief tracheaal, pneumomediastinum, tracheo-oesofageaal), longembolie, luchtwegbloeding (inclusief pulmonaal, bronchiaal, tracheaal), longontsteking, aspiratie	atelectase, faryngeaal oedeem, pneumonitis	
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree, misselijkheid, stomatitis, constipatie, braken, buikpijn, dyspepsie, dysfagie, glossodynie	gastro-intestinale perforatie, gastro-intestinale bloeding, pancreatitis, hemorroïden, anale fissuur, anale ontsteking, cheilitis	gastrointestinale fistels, oesofagitis	
Lever- en galaandoeningen		cholelithiase		
Huid- en onderhuidaandoeningen	palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom, verandering van haarkleur, uitslag, droge huid, alopecia, erytheem	hyperkeratose, acne, blaarvorming, abnormale haargroei, huidschilfering, huidhypopigmentatie	huidzweer, telangiëctasie	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	artralgie, spierspasmen, pijn in extremiteit	musculoskeletale borstpijn, osteonecrose van de kaak	rabdomyolyse	
Nier- en urineweg-aandoeningen		proteïnurie, dysurie, hematurie	acuut nierfalen	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			amenorroe, vaginale hemorragie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid, slijmvliesontsteking, asthenie	verzwakte wondgenezing, koude rillingen, gezichtsoedeem	cyste, gezichtspijn, gelokaliseerd oedeem	

<b>Systeem/orgaan- klassen volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Niet bekend</b>
Onderzoeken	gewichtsverlies, verhoogde serum- ALT, -AST en – ALP, verhoogde bloed-LDH, verhoogde bloed- TSH, lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie	verhoogde bloedcreatinine- fosfokinase	verkorte geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verhoogd eosinofiënaantal, verhoogd trombocytenaantal	

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een thyroïdstimulerend hormoon (TSH)-waarde boven normaal na de eerste dosis werd waargenomen bij 57% van patiënten op cabozantinib versus 19% van patiënten op placebo (ongeacht basislijnwaarden). Tweënnegentig procent van de patiënten op de cabozantinib-arm had een eerdere thyroïdectomie en 89% gebruikten vóór de eerste dosis schildklierhormonen.

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 (op een dosis van 140 mg per dag) werd waargenomen bij een gecontroleerd klinisch onderzoek bij kankerpatiënten. Dit effect werd niet in verband gebracht met een verandering in cardiale golfvormmorfologie of nieuwe ritmes. Geen enkele met cabozantinib behandelde proefpersoon had een QTcF >500 ms.

#### 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 symptomen van overdosering vastgesteld.

In het geval van vermoedelijke overdosering dient behandeling met cabozantinib gestopt en ondersteunende zorg gegeven te worden. Metabole klinische laboratoriumparameters dienen ten minste wekelijks of als klinisch passend wordt geacht te worden gecontroleerd voor het bepalen 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 molecuul dat meerdere receptortyrosinekinasen (RTK's) remt die betrokken zijn bij tumorgroei en angiogenese, pathologische bothermotivering en metastatische progressie van kanker. Cabozantinib werd geëvalueerd op zijn remmende werking tegen een verscheidenheid aan kinasen en werd geïdentificeerd als een remmer van MET (hepatocytgroefactorreceptorproteïne) en VEGF (vasculaire endotheliale groefactor) -receptoren. Bovendien remt cabozantinib andere tyrosinekinasen inclusief RET, de GAS6-receptor (AXL), de stamcelfactorreceptor (KIT) en Fms-achtige tyrosinekinase-3 (FLT3).

### Farmacodynamische effecten

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

Werkzaamheid met cabozantinib werd waargenomen bij patiënten met medullaire schildklierkanker met wild-type of mutant RET.

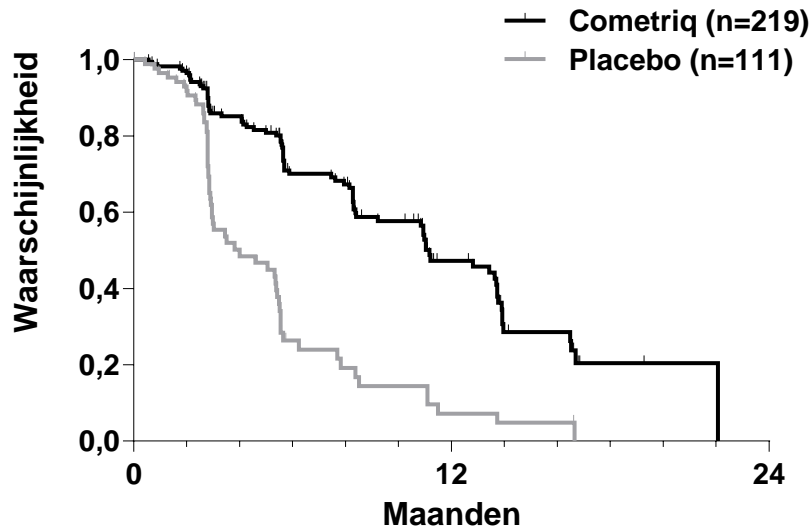
### Klinische gegevens bij medullaire schildklierkanker

Een multicentrisch, gerandomiseerd dubbelblind onderzoek waarbij cabozantinib (N = 219) werd vergeleken met placebo (N = 111) werd uitgevoerd bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of metastatische MTC en gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie binnen 14 maanden vóór opname in het onderzoek. Het primaire doel was het vergelijken van progressievrije overleving (PFS) bij patiënten die cabozantinib ontvingen versus patiënten die placebo ontvingen. De secundaire doelstellingen waren het vergelijken van het totale responspercentage (ORR) en totale overleving (OS). Bij de beoordeling van PFS en ORR werd gebruik gemaakt van een gecentraliseerd, onafhankelijk, geblindeerd overzicht van de beeldvormingsgegevens. Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

De resultaten van de PFS-analyse vertoonden op basis van de centrale beoordeling RECIST-bepaling een statistisch significant verschil in de duur van PFS met cabozantinib versus placebo: De mediane duur was 11,2 maanden voor proefpersonen in de cabozantinib-arm versus 4,0 maanden voor proefpersonen in de placebo-arm (gestratificeerde hazard-ratio [HR] = 0,28; 95% BI: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Figuur 1). De PFS-resultaten werden consistent geëvalueerd over alle basislijn- en demografische subgroepen, inclusief eerdere behandeling met tyrosinekinaseremmers (die mogelijk bestonden uit stoffen die zijn gericht op routes in verband met anti-angiogenese), RET mutationale status (inclusief proefpersonen van wie werd gedocumenteerd dat zij geen RET-mutaties hebben), eerdere antikanker- of radiotherapiestatus of het bestaan van botmetastasen.

De ORR was respectievelijk 27,9% en 0% voor proefpersonen in de cabozantinib-arm en placebo-arm, ( $p < 0,0001$ ; Tabel 2). De mediane duur van objectieve responses was 14,6 maanden (95% BI: 11,1, 17,5) voor proefpersonen in de cabozantinib-arm.

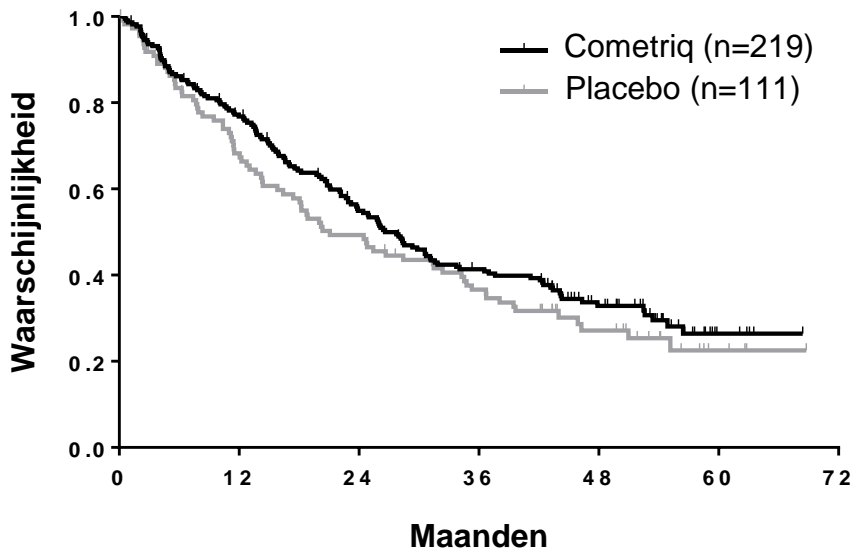
### **Figuur 1: Kaplan Meier-curve van progressievrije overleving**



Aantal patiënten dat risico loopt								
Maand	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

De eindanalyse van OS werd uitgevoerd na het optreden van 218 incidenten (gevallen van overlijden) en toont een trend voor een toename in mediane overleving van 5,5 maanden in de cabozantinib-arm: mediaan (maanden) 26,6 cabozantinib vs. 21,1 placebo (HR = 0,85 [95 % BI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

**Figuur 2: Kaplan-Meier curve van totale overleving**



**Tabel 2: Samenvatting van de belangrijke werkzaamheidsbevindingen**

	<b>Cabozantinib</b>	<b>Placebo</b>
<b>Mediane progressievrije overleving</b>	11,2 maanden	4,0 maanden
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p < 0,0001	
<b>Mediane totale overleving</b>	26,6 maanden	21,1 maanden
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
<b>Totaal responspercentage<sup>a</sup> (95% BI)</b>	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p < 0,0001	
<b>Duur van respons; Mediaan (95% BI)</b>	14,6 maanden (11,1, 17,5)	N.v.t.
<b>Ziektecontrolepercentage<sup>b</sup> (95% BI)</b>	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
<b>Calcitoninerespons<sup>a</sup></b>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
<b>CEA-respons<sup>a</sup></b>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Respons = CR + PR

<sup>b</sup> Ziektecontrolepercentage = SD+ ORR

<sup>c</sup> Omvat patiënten die te evalueren waren voor respons

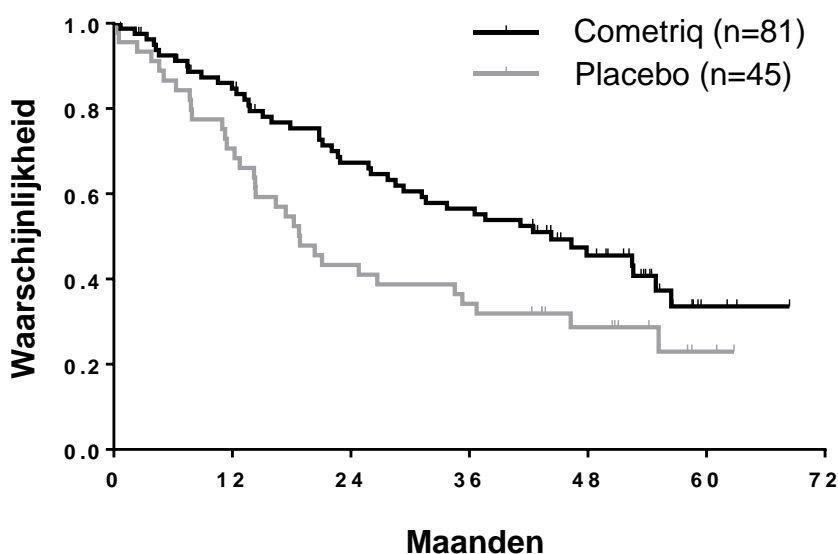
### RET-mutatiestatus

Van de 215 proefpersonen met voldoende gegevens voor het bepalen van de mutationele status, werd 78,6% (n=169) geklasseerd als *RET*-mutatiepositief (waarvan er 126 positief waren voor de M918T-mutatie) en werd 21,4% (n=46) geklasseerd als *RET*-mutatienegatief. Voor nog eens 115 proefpersonen kon de *RET*-mutationele status niet worden bepaald of was deze niet duidelijk. Alle drie de subgroepen vertoonden verhoogde PFS in de cabozantinib-arm in vergelijking met de placebo-arm (HR's van respectievelijk 0,23, 0,53 en 0,30 voor *RET*-mutatiepositieve, negatieve en onbekende subgroepen). De objectieve responspercentages die in deze subgroepen werden gemeten waren over het algemeen consistent met de PFS-resultaten, met de *RET*-mutatiepositieve, negatieve en onbekende subgroepen die tumorresponspercentages vertoonden van respectievelijk 32%, 22% en 25%.

Aanvullende genetische analyse toonde aan dat een klein aantal patiënten somatische tumormutaties hadden in *HRAS*, *KRAS* of *NRAS*. Deze patiënten (n=16) vertoonden significante verlenging van PFS (HR van 0,15) en een objectief responspercentage van 31%. *RET*-mutatienegatieve patiënten zonder aanwijzingen van RAS-mutatie (n=33) vertoonden een verminderd PFS-voordeel op cabozantinib (HR van 0,87) en een lager responspercentage van 18% in vergelijking met andere mutationele subgroepen.

Een significante verbetering in totale overleving (OS) werd waargenomen in de subgroep van *RET* M918T-mutatiepositieve patiënten (n=81/219 cabozantinib-arm); 44,3 maanden in de cabozantinib-arm vs. 18,9 maanden in de placebo-arm (HR = 0,60, p = 0,0255). Er was geen verbetering in OS voor de *RET* M918T-negatieve en onbekende subgroepen.

**Figuur 3: Kaplan-Meier analyse van OS onder proefpersonen met een *RET* M918T-mutatie**



#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met cabozantinib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van maligne solide tumoren (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van cabozantinib, worden piekplasmaconcentraties van cabozantinib bereikt bij 2 tot 5 uur na dosering. Plasmaconcentratie-tijdprofielen tonen ongeveer 24 uur na toediening een tweede absorptiepiek, hetgeen suggereert dat cabozantinib enterohepatische recirculatie kan ondergaan.

Herhaalde dagelijkse dosering van cabozantinib op 140 mg 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 (respectievelijk 41% en 57%) matig in relatie tot nuchtere condities bij gezonde vrijwilligers die een enkele orale dosis cabozantinib van 140 mg toegediend kregen. Er is geen informatie over het exacte effect van voedsel wanneer het 1 uur na toediening van cabozantinib werd genomen.

### Distributie

Cabozantinib wordt *in vitro* sterk proteïnegebonden in humaan plasma ( $\geq 99,7\%$ ). Op basis van het populatie-farmacokinetische (PK) model is het distributievolume ( $V/F$ ) ongeveer 349 l (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Proteïnebinding was niet veranderd bij proefpersonen met een lichte of matig ernstige nier- of leverfunctiestoornis.

### Biotransformatie

Cabozantinib werd *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-desmethyamidesplitsingsproductsulfaat. 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 geneesmiddel-gerelateerde plasmablootstelling.

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

### Eliminatie

De terminale plasmahalfwaardetijd van cabozantinib in onderzoeken met enkele doses bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 120 uur. Gemiddelde klaring (CL/F) op steady-state bij kankerpatiënten werd geraamd op 4,4 l/uur bij een populatie PK-analyse. Binnen een afnameperiode van 48 dagen na een enkele dosis <sup>14</sup>C-cabozantinib bij gezonde vrijwilligers, werd ongeveer 81% van de totaal toegediende radioactiviteit teruggewonnen met 54% in feces en 27% in urine.

### Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties

#### Nierfunctiestoornis

Resultaten van een onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis geven aan dat de verhoudingen van geometrische LS-gemiddelde voor plasmacabozantinib, C<sub>max</sub> en AUC<sub>0-inf</sub> 19 % en 30 % hoger waren voor proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis (90 % BI voor C<sub>max</sub> 91,60 % tot 155,51 %; AUC<sub>0-inf</sub> 98,79 % tot 171,26 %) en 2 % en 6-7 % hoger (90 % BI voor C<sub>max</sub> 78,64 % tot 133,52 %; AUC<sub>0-inf</sub> 79,61 % tot 140,11 %) voor proefpersonen met een matig ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis zijn niet onderzocht.

#### Leverfunctiestoornis

Resultaten van een onderzoek bij patiënten met een leverfunctiestoornis geven aan dat blootstelling (AUC<sub>0-inf</sub>) met respectievelijk 81 % en 63 % toenam bij proefpersonen met een lichte en matig ernstige leverfunctiestoornis (90 % BI voor AUC<sub>0-inf</sub>: 121,44 % tot 270,34 % voor lichte en 107,37 % tot 246,67 % voor matig ernstige). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht.

#### Ras

Er zijn geen gegevens beschikbaar om een verschil in PK op basis van ras vast te stellen.

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

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij ratten en honden met een duur van maximaal 6 maanden waren targetorganen voor toxiciteit het maagdarmkanaal, beenmerg, lymfoïde weefsels, nier, bijnier- en voortplantingskanaalweefsels. Het niet-opgemerkte bijwerkingenniveau (NOAEL) voor deze bevindingen lagen onder humane klinische blootstellingsniveaus op bedoelde therapeutische dosis.

Cabozantinib heeft geen mutageen of clastogeen potentieel in een standaard reeks 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. In het rasH2 muismodel was cabozantinib niet carcinogeen bij een iets hogere blootstelling dan de beoogde humane therapeutische blootstelling.

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben verminderde mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond. Bovendien werd hypospermatogenese waargenomen bij reuen op blootstellingsniveaus onder humane klinische blootstellingsniveaus op 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 foetale veranderingen in 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 blootstellingsniveau op bedoelde therapeutische dosis.

Jonge ratten (vergelijkbaar met een >2 jaar oude pediatrie populatie) vertoonden toegediend cabozantinib verhoogde WBC-parameters, verlaagde hematopoëse, geslachtsrijpend/onvolgroeid vrouwelijk voortplantingsstelsel (zonder vertraagde vaginale opening), gebitsafwijkingen, verminderd botmineraalgehalte en dichtheid, leverpigmentatie en galweghyperplasie. Bevindingen uterus/eierstokken en verminderde hematopoëse leken tijdelijk te zijn, terwijl effecten op botparameters en leverpigmentatie langdurig waren. Er zijn geen evaluaties uitgevoerd bij jonge ratten (vergelijkbaar met een <2 jaar oude pediatrie patiënt).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose  
Croscarmellose natrium  
Natriumzetmeelglycolaat  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Stearinezuur

#### Capsule-omhulsel

Gelatine  
IJzeroxidezwart (E172) (alleen 20 mg capsules)  
IJzeroxidrood (E172) (alleen 80 mg capsules) Titaandioxide (E171)

#### Drukinkt

Schellak  
IJzeroxidezwart (E172)  
Propyleenglycol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.



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

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

PVC/PE/PCTFE-Al blisterverpakkingen met folie-achterkant, verzegeld in een secundaire dichtgelaste kaartverpakking.

Blisterkaarten met hetzij:

7 x 20 mg en 7 x 80 mg capsules (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

21 x 20 mg en 7 x 80 mg capsules (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

Verpakking voor 28 dagen met:

56 capsules (4 blisterkaarten met: 7 x 20 mg en 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

112 capsules (4 blisterkaarten met: 21 x 20 mg en 7 x 80 mg) (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

#### **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**

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg en 7 x 80 mg capsules (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg en 7 x 80 mg capsules (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

EU/1/13/890/005 56 capsules (4 blisterkaarten met: 7 x 20 mg en 7 x 80 mg (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

EU/1/13/890/006 112 capsules (4 blisterkaarten met: 21 x 20 mg en 7 x 80 mg (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/03/2014

Datum van laatste verlenging : 8/01/2018

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

08/2019

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