

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX™ 20 mg Filmtabletten
CABOMETYX™ 40 mg Filmtabletten
CABOMETYX™ 60 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 20 mg Cabozantinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 15,54 mg Lactose.

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 40 mg Cabozantinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 31,07 mg Lactose.

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 60 mg Cabozantinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 46,61 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
Die Tabletten sind gelb, rund, ohne Bruchkerbe und tragen die Prägung „XL“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite der Tablette.

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
Die Tabletten sind gelb, dreieckig, ohne Bruchkerbe und tragen die Prägung „XL“ auf der einen und „40“ auf der anderen Seite der Tablette.

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten
Die Tabletten sind gelb, oval, ohne Bruchkerbe und tragen die Prägung „XL“ auf der einen und „60“ auf der anderen Seite der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell carcinoma*, RCC):

- bei nicht vorherbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1)
- bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

Dosierung
CABOMETYX (Cabozantinib) Tabletten und COMETRIQ (Cabozantinib) Kapseln sind nicht bioäquivalent und sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 5.2). Wenn ein Patient von Cabozantinib-Kapseln auf Cabozantinib-Tabletten umsteigen muss, sollte der Patient mit einer CABOMETYX-Dosis, die 60 mg nicht übersteigt, weiterbehandelt werden, oder mit der aktuellen COMETRIQ-Dosis (je nachdem, welche niedriger ist).

Die empfohlene Dosis CABOMETYX beträgt 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der CABOMETYX-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Tabelle 1). Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich. Dosisunterbrechungen werden zur Beherrschung von Toxizitäten des Grades 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten des Grades 2 empfohlen. Dosisreduktionen werden bei Ereignissen empfohlen, die im Fall ihres Fortbestehens zu einem schwerwiegenden oder nicht tolerierbaren Zustand führen würden.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, soll die versäumte Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn der Zeit-

raum bis zur Einnahme der nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt.

Siehe Tabelle 1

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Begleitmedikation

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

Die Wahl einer alternativen Begleitmedikation ohne oder mit einem nur minimalen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen.

Ethnie

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cabozantinib sollte bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die

Tabelle 1: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen

Nebenwirkung und Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Grad-1- und Grad-2-Nebenwirkungen, die tolerierbar und leicht zu kontrollieren sind.	Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich. Die Einleitung supportiver Maßnahmen, falls indiziert, sollte erwogen werden.
Grad-2-Nebenwirkungen, die nicht tolerierbar sind und mit Dosisreduktion oder supportiven Maßnahmen nicht kontrolliert werden können.	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis sollte erwogen werden.
Grad-3-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen.
Grad-4-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen. Angemessene medizinische Versorgung anweisen. Wenn die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, CABOMETYX dauerhaft absetzen.

empfohlene Dosis 40 mg einmal täglich. Patienten sollten hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht werden und bei Bedarf sollte eine Dosisanpassung oder eine Therapieunterbrechung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind.

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die meisten Ereignisse können früh im Verlauf der Behandlung auftreten, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Zu den Ereignissen, die im Allgemeinen früh auftreten, gehören Hypokalzämie, Hypokalämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmo-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPES), Proteinurie und gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF traten Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund einer Nebenwirkung bei 59,8 % bzw. 70 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der zulassungsrelevanten klinischen Studie (METEOR) auf. Bei 19,3 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag bei 55 Tagen, und bis zur ersten Therapieunterbrechung dauerte es 38 Tage.

Bei nicht vorbehandeltem RCC traten in der klinischen Studie (CABOSUN) Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen bei 46 % bzw. 73 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten auf.

Perforationen und Fisteln

Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten, die an einer entzündlichen Darm-erkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis, Divertikulitis oder Appendizitis) leiden, bei denen der Tumor den Gastrointestinal (GI)-Trakt infiltriert hat, oder die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen), sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln, inklusive Abszesse und Sepsis, überwacht werden. Anhaltende bzw. wiederkehrende Diarrhö während der Behandlung kann ein Risikofaktor für die Entstehung von Analfisteln sein. Cabozantinib sollte bei Patienten mit einer Magen-Darm-Perforation oder Fistel, die nicht angemessen behandelt werden kann, abgesetzt werden.

Thromboembolische Ereignisse

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

Blutungen

Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen beobachtet. Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Blutungen müssen vor Einleitung der Behandlung mit Cabozantinib sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten, die schwere Blutungen haben oder ein Risiko dafür aufweisen, soll Cabozantinib nicht angewendet werden.

Wundheilungsstörungen

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

Hypertonie

Unter Cabozantinib wurde Hypertonie beobachtet. Der Blutdruck sollte vor Beginn der Behandlung gut eingestellt sein. Während der Behandlung mit Cabozantinib sollten alle Patienten auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. Bei schwerer und trotz Antihypertensiva-Therapie persistierender Hypertonie sollte die Cabozantinib-Dosis reduziert werden. Bei schwerer Hypertonie, die trotz Antihypertensiva-Therapie und Reduktion der Cabozantinib-Dosis fortbesteht, sollte Ca-

bozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.

Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom

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

Proteinurie

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

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom

Das reversible posteriore Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), auch bekannt unter der Bezeichnung posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit multiplen Symptomen, einschließlich Krampfanfälle, Kopfschmerzen, visuelle Störungen, Verwirrung oder veränderte Mentalfunktion, in Betracht gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit RPLS abgesetzt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Cabozantinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Antiarrhythmika einnehmen oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen.

CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren

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

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assaysystem mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten.

Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb vor der Anwendung eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fex-

ofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Einnahme von Cabozantinib gewarnt werden (siehe Abschnitt 4.5).

MRP2-Inhibitoren

Die Gabe von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentration führen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von MRP2-Inhibitoren (wie z. B. Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin) mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Warnhinweis bezogen auf sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekte anderer Arzneimittel auf Cabozantinib

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Die Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol (400 mg täglich über 27 Tage) an gesunde Probanden senkte die Cabozantinib-Clearance (um 29 %) und erhöhte die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC) nach einer Einzeldosis um 38 %. Deshalb muss bei der gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft) vorsichtig vorgegangen werden.

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

Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts

Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpenhemmers (PPI) Esomeprazol (40 mg täglich über 6 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 100 mg Cabozantinib bei gesunden freiwilligen Probanden führte zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC). Eine Dosisanpassung ist daher nicht angezeigt, wenn Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts (wie z. B. PPI, H2-Rezeptorantagonisten und Antazida) gleichzeitig mit Cabozantinib angewendet werden.

MRP2-Inhibitoren

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

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen

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

Effekt von Cabozantinib auf andere Arzneimittel

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

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

P-Glykoprotein-Substrate

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Cabozantinib eine Schwangerschaft vermeiden müssen. Partnerinnen von männlichen Patienten, die mit Cabozantinib behandelt werden, müssen ebenfalls eine Schwangerschaft verhüten. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Da orale Kontrazeptiva wahrscheinlich nicht ausreichend sicher wirksam sind, sollten sie zusammen mit einer anderen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine Studien über die Anwendung von Cabozantinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben embryo-fetale und teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht

bekannt. CABOMETYX darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Hypertonie, Diarrhö, palmarplantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES), Lungenembolie, Erschöpfung und Hypomagnesämie.

Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mindestens 25 % der Patienten auftraten) umfassten Diarrhö, Hypertonie, Erschöpfung, AST erhöht, ALT erhöht, Übelkeit, Appetitabnahme, PPES, Dysgeusie, Abnahme der Blutplättchen, Stomatitis, Anämie, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Dyspepsie und Obstipation. Hypertonie wurde in der nicht vorbehandelten RCC-Population (67 %) häufiger beobachtet als bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (37 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 auf Seite 4 gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgende Ereignisse basieren auf Daten von Patienten, die einmal täglich 60 mg

Tabelle 2: Unter der Behandlung mit Cabozantinib berichtete Nebenwirkungen bei fortgeschrittenem RCC

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Abszess	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie		
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dehydratation, Appetitabnahme, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hypophosphatämie, Hypoalbuminämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokalämie, Hyperkalämie, Hypokalzämie, Hyperbilirubinämie		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel		Krämpfe
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Lungenembolie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie, Dyspnoe, Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Obstipation, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit	Pankreatitis, abdominale Oberbauch-Schmerzen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hämorrhoiden	Analfisteln
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatiche Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom, Dermatitis (Akneform), Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Änderung der Haarfarbe	Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Arthralgie		Kieferosteonekrose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie	Periphere Ödeme	
Untersuchungen	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin erhöht, Triglyzeride erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Amylase erhöht, Cholesterinspiegel im Blut erhöht, Lipase erhöht		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Wundheilungsstörungen	

CABOMETYX in den zulassungsrelevanten RCC-Studien nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF und nicht vorbehandeltem RCC erhielten (Abschnitt 5.1).

Gastrointestinale (GI) Perforation

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) wurden GI-Perforationen bei 0,9 % (3/331) der mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 2 oder 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 10,0 Wochen.

In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) wurden GI-Perforationen bei 2,6 % (2/78) der mit Cabo-

zantinib behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 4 und 5.

Perforationen mit tödlichem Ausgang sind unter Cabozantinib im klinischen Programm aufgetreten.

Fisteln

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) wurden Fisteln bei 1,2 % (4/331) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet, inklusive Analfisteln bei 0,6 % (2/331) der mit Cabozantinib behandelten Patienten. Mit Ausnahme eines Grad-3-Ereignisses handelte es sich um Grad-2-Er-

eignisse. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 30,3 Wochen.

In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) wurden keine Fälle von Fisteln berichtet.

Blutung

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) betrug die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad ≥ 3) 2,1 % (7/331) bei den mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 20,9 Wochen.

In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) betrug die Inzidenz

für schwere hämorrhagische Ereignisse (Grad ≥ 3) 5,1 % (4/78) bei mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten.

Im klinischen Programm mit Cabozantinib sind Blutungen mit tödlichem Verlauf aufgetreten.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Es wurden keine Fälle von RPLS in der METEOR- bzw. CABOSUN-Studie berichtet, hingegen wurde RPLS in anderen klinischen Studien mit Cabozantinib berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

- In Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>
- In Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

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

Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollten Cabozantinib ausgesetzt und supportive Maßnahmen eingeleitet werden. Die Stoffwechselfparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder klinisch angemessen kontrolliert werden, um mögliche Hinweise auf Veränderungen beurteilen zu können. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor, ATC-Code: L01XE26

Wirkmechanismus

Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)- und VEGF (vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie den GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROS1,

TYRO3, MER, den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2.

Pharmakodynamische Wirkungen

Cabozantinib führte dosisabhängig in einem breiten Spektrum präklinischer Tumormodelle zu einer Hemmung des Tumorwachstums, zu einer Tumorregression und/oder einer Hemmung der Metastasenbildung.

Kardiale Elektrophysiologie

Ein Anstieg des korrigierten QT-Intervalls nach Fridericia (QTcF) um 10–15 ms gegenüber dem Ausgangswert am Tag 29 (aber nicht am Tag 1) nach Beginn der Cabozantinib-Behandlung (mit einer Dosis von 140 mg täglich) wurde in einer kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom beobachtet. Diese Wirkung war nicht mit einer Veränderung der kardialen Wellenformmorphologie oder neuen Rhythmen assoziiert. Keiner der in dieser Studie mit Cabozantinib behandelten Patienten hatte ein QTcF > 500 ms, das gilt auch für die mit Cabozantinib (60-mg-Dosis) behandelten Patienten der RCC-Studien.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Daten bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETRYX wurde für die Behandlung von RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-3-Studie (METEOR) untersucht. Patienten (N = 658), die ein fortgeschrittenes RCC mit einer Klarzellkomponente aufwiesen und die zuvor mindestens einen VEGF-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor (VEGFR TKI) erhalten hatten, wurden randomisiert (1 : 1) mit CABOMETRYX (N = 330) oder Everolimus (N = 328) behandelt. Die Patienten konnten schon andere Vortherapien, einschließlich Zytokinen und Antikörper, die gegen VEGF oder den *Programmed-Death-1* (PD-1)-Rezeptor bzw. seine Liganden gerichtet sind, erhalten haben. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen waren zugelassen. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde verblindet von einem unabhängigen radiologischen Expertengremium ausgewertet; die primäre Analyse wurde nach den ersten 375 randomisierten Patienten durchgeführt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten die objektive Ansprechrate (ORR) und das Gesamtüberleben (OS). Tumorbewertungen wurden alle 8 Wochen für die ersten 12 Monate durchgeführt, im weiteren Verlauf alle 12 Wochen.

Die Ausgangswerte bezüglich Demographie und Krankheitsmerkmale waren zwischen den CABOMETRYX- und Everolimus-Armen ähnlich. In der Mehrzahl waren die Patienten männlich (75 %) mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren. 71 % erhielten nur eine VEGFR-TKI-Vortherapie; 41 % der Patienten erhielten Sunitinib als einzige VEGFR-TKI-Vortherapie. Gemäß der Prognose-Risikofaktoren des *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) wiesen 46 % eine günstige (0 Risikofaktoren), 42 % eine mittlere (1 Risikofaktor) und 13 % eine

schlechte (2 oder 3 Risikofaktoren) Prognose auf. Bei 54 % der Patienten lagen Metastasen in 3 oder mehr Organen vor, darunter Lunge (63 %), Lymphknoten (62 %), Leber (29 %) und Knochen (22 %). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 7,6 Monate (Bereich: 0,3–20,5) für Patienten, die CABOMETRYX und 4,4 Monate (Bereich: 0,21–18,9) für Patienten, die Everolimus erhielten.

Das PFS für CABOMETRYX wies eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Everolimus (Abbildung 1 und Tabelle 3 auf Seite 6) auf. Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse wurde eine geplante Zwischenanalyse zum OS durchgeführt; bei dieser wurde die Grenze zur statistischen Signifikanz (202 Ereignisse, HR = 0,68 [0,51; 0,90], $p = 0,006$) noch nicht erreicht. In einer nachfolgenden ungeplanten Zwischenanalyse zum OS wurde im Vergleich zu Everolimus für die mit CABOMETRYX randomisiert behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen (320 Ereignisse, Median: 21,4 Monate gegenüber 16,5 Monate; HR = 0,66 [0,53; 0,83], $p = 0,0003$; Abbildung 2 auf Seite 7). Vergleichbare Ergebnisse zum OS wurden mit einer Follow-up-Analyse (deskriptiv) bei 430 Ereignissen beobachtet.

Explorative Analysen zu PFS und OS zeigten in der ITT-Population ebenfalls im Vergleich zu Everolimus durchgehend Ergebnisse zu Gunsten von CABOMETRYX über unterschiedliche Subgruppen hinweg, gemäß Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht, MSKCC-Risikogruppe (günstig, mittel, schlecht), ECOG-Status (0 vs. 1), Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung (< 1 Jahr vs. ≥ 1 Jahr), MET-Tumorstatus (hoch vs. niedrig vs. unbekannt), Knochenmetastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden), viszerale Metastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden), viszerale und Knochenmetastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden), Anzahl der Vortherapien mit VEGFR-TKI (1 vs. ≥ 2) und Dauer der ersten VEGFR-TKI-Vortherapie (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate).

Die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate sind in Tabelle 4 auf Seite 7 zusammengefasst.

Klinische Daten bei nicht vorbehandeltem RCC

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETRYX bei der Therapie des nicht vorbehandelten RCC wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie (CABOSUN) untersucht. Patienten (N = 157) mit nicht vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC mit einer Klarzellkomponente wurden 1 : 1 randomisiert, um CABOMETRYX (N = 79) oder Sunitinib (N = 78) zu erhalten. Die Patienten mussten ein mittleres oder hohes Risiko aufweisen, wie es gemäß den Kategorien der Risikogruppen durch das *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) definiert wurde. Die Patienten wurden anhand der IMDC-Risikogruppe und des Vorhandenseins von Knochenmetastasen (ja/nein) stratifiziert. Vor Beginn der Behandlung hatten ca. 75 % der Patienten eine Nephrektomie.

Bei einer Erkrankung mit mittlerem Risiko waren ein oder zwei der folgenden Risiko-

faktoren vorhanden, während bei hohem Risiko drei oder mehr Faktoren vorlagen: Dauer ab Diagnose RCC bis systemische Behandlung < 1 Jahr, HGB < LLN, korrigiertes Kalzium > ULN, KPS < 80 %, Neutrophilenzahl > ULN und Thrombozytenzahl > ULN.

Der primäre Endpunkt war PFS. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren ORR und OS. Tumorbewertungen wurden alle 12 Wochen durchgeführt.

Die Ausgangswerte bezüglich Demographie und Krankheitsmerkmale waren zwischen den CABOMETYX- und Sunitinib-Armen ähnlich. In der Mehrzahl (78 %) waren die Patienten männlich mit einem mittleren Alter von 62 Jahren. Die Patientenverteilung auf die IMDC-Risikogruppen ergab 81 % mit mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren) und 19 % mit hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren). In der Mehrzahl (87 %) hatten die Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1; 13 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 2. Knochenmetastasen wiesen 36 % der Patienten auf.

Basierend auf der retrospektiven, verblindeten IRC-Bewertung wurde für CABOMETYX verglichen mit Sunitinib eine statistisch signifikante Verbesserung für PFS nachgewiesen (Abbildung 3 und Tabelle 5 auf Seite 8). Die PFS-Ergebnisse der Prüfarzt- und IRC-ermittelten Analysen waren konsistent.

Patienten mit sowohl positivem als auch negativem MET-Status zeigten unter CABOMETYX eine vorteilhafte Wirkung verglichen mit Sunitinib; bei Patienten mit einem positiven MET-Status war die Wirksamkeit höher als bei Patienten mit einem negativen MET-Status (HR = 0,32 (0,16; 0,63) vs. 0,67 (0,37; 1,23)).

Die CABOMETYX-Behandlung war mit einem Trend für längeres Überleben assoziiert, verglichen mit Sunitinib (Tabelle 5). Die Studie war nicht auf OS-Analysen ausgelegt, und die Daten sind vorläufig.

Die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate (ORR) sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Kinder und Jugendliche

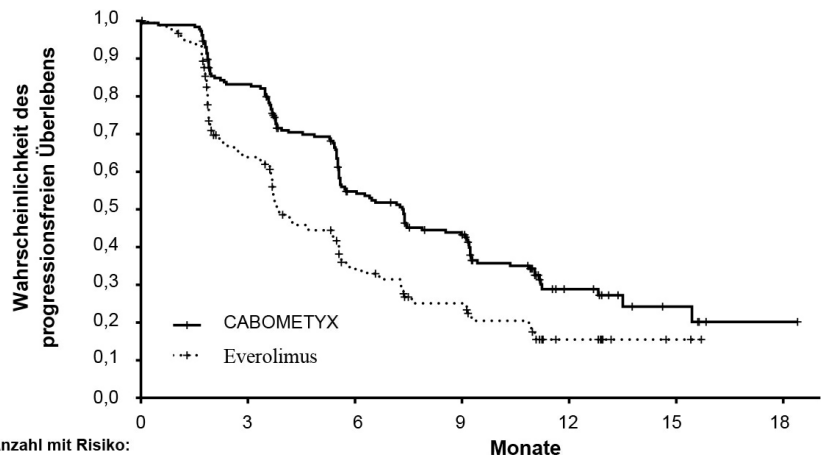
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CABOMETYX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Nieren- und Nierenbeckenkarzinomen (ausgenommen Nephroblastom, Nephroblastomatose, Klarzell-sarkom, mesoblastisches Nephrom, Nierenmarkkarzinom und rhabdoider Tumor der Niere) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Cabozantinib treten maximale Cabozantinib-Plasmakonzentrationen 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile zeigen einen zweiten Resorptionsgipfel ungefähr 24 Stunden nach der Einnahme, was darauf schließen lässt, dass Cabozan-

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben, bewertet von einem unabhängigen radiologischen Expertengremium bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (für die ersten 375 Patienten nach Randomisierung)



Anzahl mit Risiko:	Monate						
	0	3	6	9	12	15	18
CABOMETYX	187	152	92	68	20	6	2
Everolimus	188	99	46	29	10	2	0

Tabelle 3: Zusammenfassung der PFS-Beurteilung gemäß dem unabhängigen radiologischen Expertengremium bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF

Endpunkt	Primäre PFS-Analysen-Population		Intent-to-Treat-Population	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Medianes PFS (95 % KI), Monate	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
HR (95 % KI), p-Wert ¹	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001	

¹ stratifizierter Log-Rank-Test

tinib möglicherweise einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt.

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

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

Es konnte keine Bioäquivalenz zwischen der Cabozantinib Kapsel- und der Tablettenformulierung nach Gabe einer Einzeldosis von 140 mg bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Ein Anstieg um 19 % wurde für C_{max} bei der Tablettenformulierung (CABOMETYX) im Vergleich zur Kapsel-formulierung (COMETRIQ) beobachtet. Der Unterschied in der AUC lag unter 10 % zwischen der Cabozantinib Tabletten (CABOMETYX)- und Kapsel (COMETRIQ)-Formulierung.

Verteilung

Cabozantinib bindet in hohem Maße an menschliche Plasmaproteine mit einer *in-*

vitro-Plasmaproteinbindung von ≥ 99,7 %. Das auf der Grundlage eines populationspharmakokinetischen (PK) Modells ermittelte Verteilungsvolumen (V_z) beträgt ungefähr 319 l (SE: ± 2,7 %). Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion war die Proteinbindung nicht verändert.

Biotransformation

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

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

Ein neutralisierender Antikörper gegen CYP2C9 zeigte nur eine minimale Wirkung auf die Metabolitenbildung von Cabozantinib (d. h. eine Reduktion um < 20 %).

Elimination

In einer Populations-PK-Analyse zu Cabozantinib mit Daten von 318 RCC-Patienten und 63 gesunden Probanden lag die terminale Plasmahalbwertszeit von Cabozantinib nach oraler Gabe von Dosen von 60 mg, 40 mg und 20 mg bei etwa 99 Stunden. Die mittlere Clearance (CL/F) im Steady-State wurde auf ungefähr 2,2 l/h geschätzt. Innerhalb eines 48-tägigen Probenzeitraums nach Gabe einer Einzeldosis von ¹⁴C-Cabozantinib wurden bei gesunden Probanden etwa 81 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität festgestellt, und zwar 54 % im Fäzes und 27 % im Urin.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

Ethnie

Eine Populations-PK-Analyse ergab keine klinisch relevanten PK-Unterschiede für Cabozantinib in Bezug auf die ethnische Abstammung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF

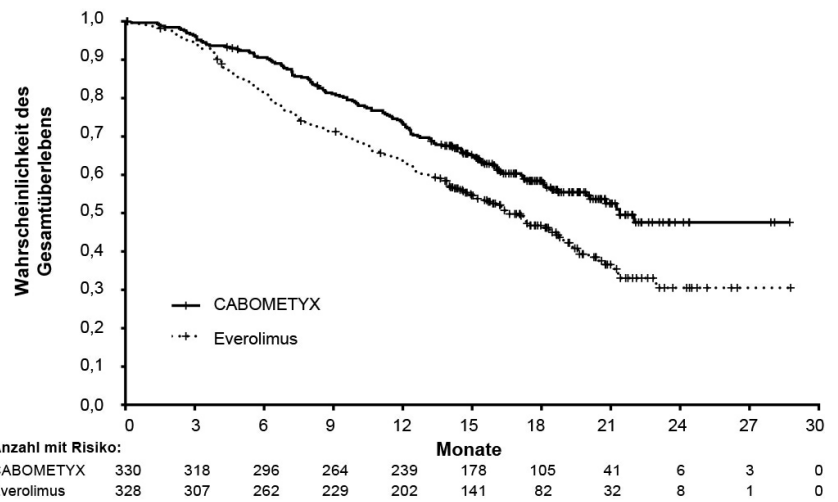


Tabelle 4: Zusammenfassung der ORR-Bewertung gemäß dem unabhängigen radiologischen Expertengremium (IRC) und gemäß Prüfarzt bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF

Endpunkt	Primäre ORR Analyse (IRC) Intent-to-Treat-Population		ORR Prüfarzt-Analyse Intent-to-Treat-Population	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (nur partielles Ansprechen) (95 % KI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-Wert ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Partielles Ansprechen	17 %	3 %	24 %	4 %
Mediane Zeit bis erstes Ansprechen, Monate (95 % KI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabile Erkrankung als bestes Ansprechen	65 %	62 %	63 %	63 %
Fortschreiten der Erkrankung als bestes Ansprechen	12 %	27 %	9 %	27 %

¹Chi-Quadrat-Test

klinischen Exposition in der vorgesehenen therapeutischen Dosis.

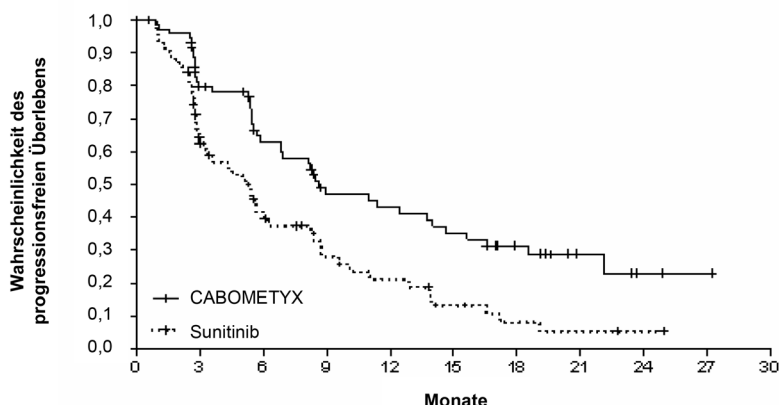
Cabozantinib zeigte in einer Standardbatterie von Genotoxizitätsassays kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Das kanzerogene Potential von Cabozantinib wurde in zwei Spezies untersucht; in rasH2-transgenen Mäusen und Sprague-Dawley-Ratten. In der 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten erhöhte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

Cabozantinib war in rasH2-Mausmodellen bei einer Exposition, die etwas über der beabsichtigten humantherapeutischen Exposition lag, nicht kanzerogen.

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

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Bei Ratten führte Cabozantinib zu Postimplantationsverlust, fetalem Ödem, Gaumen-/Lippenspalten, dermalen Aplasie und geknicktem oder rudimentärem Schwanz. Bei den Kaninchen verursachte Cabozantinib fetale Weichgewebeveränderungen (reduzierte Milzgröße, kleine oder fehlende Lungenzwischenlappen) sowie

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben gem. IRC bei nicht vorherbehandelten RCC-Patienten



Anzahl mit Risiko:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit der Behandlung bei nicht vorherbehandelten RCC-Patienten (ITT-Population, CABOSUN)

	CABOMETYX (N = 79)	Sunitinib (N = 78)
Progressionsfreies Überleben (PFS) gem. IRC^a		
Medianes PFS in Monaten (95 % KI)	8,6 (6,8; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95 % KI); stratifiziert ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Zweiseitiger log-rank p-Wert: stratifiziert ^b	p = 0,0005	
Progressionsfreies Überleben (PFS) gem. Prüfarzt		
Medianes PFS in Monaten (95 % KI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95 % KI); stratifiziert ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Zweiseitiger log-rank p-Wert: stratifiziert ^b	p = 0,0042	
Gesamtüberleben		
Medianes OS in Monaten (95 % KI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95 % KI); stratifiziert ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Objektive Ansprechrate N (%) gem. IRC		
Komplettes Ansprechen	0	0
Partielles Ansprechen	16 (20)	7 (9)
ORR (nur partielles Ansprechen)	16 (20)	7 (9)
Stabile Erkrankung	43 (54)	30 (38)
Progressive Erkrankung	14 (18)	23 (29)
Objektive Ansprechrate N (%) gem. Prüfarzt		
Komplettes Ansprechen	1 (1)	0
Partielles Ansprechen	25 (32)	9 (12)
ORR (nur partielles Ansprechen)	26 (33)	9 (12)
Stabile Erkrankung	34 (43)	29 (37)
Progressive Erkrankung	14 (18)	19 (24)

^a in Übereinstimmung mit EU-Zensierung

^b Stratifizierungsfaktoren gem. IxRS beinhalten die IMDC-Risikokategorien (mittlere Prognose, schlechte Prognose und Knochenmetastasen (ja/nein)).

^c Geschätzt mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, angepasst an Stratifizierungsfaktoren gem. IxRS. Hazard Ratio < 1 indiziert PFS zugunsten von Cabozantinib.

eine erhöhte Inzidenz aller Missbildungen unter den Feten. Der NOAEL für die embryo-fetale Toxizität und die teratogenen Befunde lag unter der klinischen Exposition des Menschen im vorgesehenen therapeutischen Dosisbereich.

Juvenile Ratten (vergleichbar mit einer pädiatrischen Population älter als 2 Jahre)

zeigten nach Gabe von Cabozantinib erhöhte Leukozytenparameter, eine verminderte Hämatopoese, ein im Pubertätsstadium befindliches/unausgereiftes Fortpflanzungssystem bei weiblichen Tieren (ohne verzögerte Öffnung der Vagina), Zahnfehlstellungen, einen verringerten Knochenmineralgehalt und verminderte Knochendichte, Le-

berpigmentierung und Lymphknotenhyperplasie. Die Befunde an Uterus/Eierstöcken sowie die verminderte Hämatopoese waren reversibel, die veränderten Knochenparameter und die Leberpigmentierung nicht. Juvenile Ratten (vergleichbar mit einer pädiatrischen Population < 2 Jahre) zeigten ähnliche behandlungsbedingte Befunde, schienen aber im vergleichbarem Dosisbereich sensitiver für die Cabozantinib-bedingte Toxizität zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tabletteninhalt
Mikrokristalline Cellulose
Lactose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug
Hypromellose 2910
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE-Blisterpackung mit Durchdrück-Aluminiumfolie, die 7 Filmtabletten enthält. Jeder Umkarton enthält 4 Blisterpackungen mit insgesamt 28 Filmtabletten.

HDPE-Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen und drei Silicagel-Trocknungsmittel-Behälter. Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

05/2018

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

Deutschland:

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Österreich:

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKEN-
PFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wieder-
holte Abgabe verboten

Deutschland/Österreich:

PACKUNGSGRÖSSEN

1 Flasche mit 30 Tabletten

KONTAKTADRESSE

Ipsen Pharma GmbH
Willy-Brandt-Str. 3
D-76275 Ettlingen
Tel.: +49 7243 184-80
Fax: +49 7243 184-39

Vertrieb (Österreich):
Pharma Logistik Austria GmbH
Feldgasse 19
A-4600 Wels

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt