

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX® 20 mg Filmtabletten
CABOMETYX® 40 mg Filmtabletten
CABOMETYX® 60 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGCABOMETYX 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****Nierenzellkarzinom (*renal cell carcinoma, RCC*)**

CABOMETYX ist als Monotherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) indiziert:

- für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1)
- bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor) (siehe Abschnitt 5.1)

CABOMETYX ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Leberzellkarzinom (*hepatocellular carcinoma, HCC*)

CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms

(HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

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

CABOMETYX als Monotherapie

Bei RCC und HCC ist die empfohlene Dosis CABOMETYX 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.

CABOMETYX in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung bei fortgeschrittenem RCC

Die empfohlene Dosis ist 40 mg CABOMETYX, einmal täglich eingenommen, in Kombination mit 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen **oder** 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen als intravenöse Infusion. Die Behandlung mit CABOMETYX sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Nivolumab sollte fortgesetzt werden bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Krankheitsprogression (für Hinweise zur Dosierung siehe Fachinformation von Nivolumab).

Anpassung der Therapie

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der CABOMETYX-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Tabelle 1). Wenn bei der Monotherapie eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich.

Bei Kombination von CABOMETYX mit Nivolumab wird empfohlen, die Dosis von CABOMETYX auf 20 mg einmal täglich zu reduzieren, und danach auf 20 mg jeden zweiten Tag (Hinweise zur Dosisanpassung von Nivolumab entnehmen Sie bitte der Nivolumab Fachinformation).

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

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 PatientengruppenÄltere Patienten

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

Ethnie

Es sind keine Dosisanpassungen aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) können auf Basis der begrenzt verfügbaren Daten keine Dosisempfehlungen gegeben werden. Es wird eine engmaschige Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor, deshalb wird die Anwendung von Cabozantinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte 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 Nebenwirkungen treten früh im Verlauf der Behandlung auf, deshalb sollte

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. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert.
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.
Erhöhung der Leberenzymwerte bei RCC Patienten, die mit CABOMETYX und Nivolumab behandelt werden	
ALT oder AST $> 3 \times$ ULN aber $\leq 10 \times$ ULN, ohne Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN	CABOMETYX und Nivolumab unterbrechen bis Nebenwirkungen auf Grad ≤ 1 zurückgegangen sind. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Betracht gezogen werden, bei Verdacht auf eine immunvermittelte Reaktion (siehe Fachinformation Nivolumab). Wiederaufnahme der Behandlung mit einem Präparat oder nacheinander mit beiden Präparaten nach Abklingen der Nebenwirkungen möglich. Bei Wiederaufnahme von Nivolumab siehe Fachinformation von Nivolumab.
ALT oder AST $> 10 \times$ ULN, oder $> 3 \times$ ULN mit Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN	CABOMETYX und Nivolumab dauerhaft absetzen. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Betracht gezogen werden, bei Verdacht auf eine immunvermittelte Reaktion (siehe Fachinformation Nivolumab).

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

ULN = oberer Normbereich (*upper limit of normal*)

ALT = Alanin-Aminotransferase

AST = Aspartat-Aminotransferase

der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Zu den Nebenwirkungen, die im Allgemeinen früh auftreten, gehören Hypokalzämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES), Proteinurie und gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Das Nebenwirkungsmanagement kann eine vorübergehende Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion von Cabozantinib erfordern (siehe Abschnitt 4.2):

Bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF traten Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbre-

chungen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses 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.

Bei Kombination von Cabozantinib und Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des RCC in der klinischen Studie (CA2099ER) traten bei 54,1% eine Dosisreduktion und bei 73,4% der Patienten eine Dosisunter-

brechung von Cabozantinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses auf. Bei 9,4% der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion betrug 106 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 68 Tage.

Bei HCC nach vorangegangener systemischer Therapie traten Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen bei 62% bzw. 84% der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der klinischen Studie (CELESTIAL) auf. Bei 33% der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag bei 38 Tagen, und bis zur ersten Therapieunterbrechung dauerte es 28 Tage. Eine strengere Überwachung wird bei Patienten mit leichter und mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen.

Hepatotoxizität

Abnorme Leberfunktionstests (Anstieg der Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat Aminotransferase [AST] und des Bilirubins) wurden häufig bei mit Cabozantinib behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Cabozantinib Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchzuführen und während der Behandlung streng zu überwachen. Bei Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen, die mit der Behandlung mit Cabozantinib assoziiert werden, d.h. für die keine alternativen Ursachen vorliegen, sollten die Empfehlungen zur Dosisanpassung aus Tabelle 1 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC wurden ALT- und AST-Erhöhungen Grad 3 und 4 häufiger berichtet im Vergleich zur Cabozantinib Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Behandlung sollen Leberenzymwerte überwacht werden. Die Anwendungshinweise für beide Arzneimittel sollen befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Fachinformation von Nivolumab).

Cabozantinib wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Eine strengere Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter wird bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2). Ein verhältnismäßig größerer Anteil der Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) entwickelte eine hepatische Enzephalopathie unter Behandlung mit Cabozantinib. CABOMETYX wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) empfohlen, siehe Abschnitt 4.2.

Hepatische Enzephalopathie

In der HCC-Studie wurde hepatische Enzephalopathie häufiger im Cabozantinib- als im Placebo-Arm berichtet. Cabozantinib wurde mit Diarrhö, Erbrechen, Appetitabnahme und Elektrolytstörungen in Verbindung gebracht. Bei HCC-Patienten mit beeinträchtiger Leberfunktion können diese nicht-hepatischen Effekte auslösende Faktoren für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie sein. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie überwacht werden.

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.

Gastrointestinale Störungen

Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis/Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Antiarrhoika oder Antazida eingeleitet werden, um Dehydratation, Elektrolytstörungen und Gewichtsverlust zu vermeiden. Eine Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wieder auftretenden signifikanten gastrointestinalen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1).

Thromboembolische Ereignisse

Unter Cabozantinib wurden venöse Thromboembolien, inklusive Lungenembolie, und arterielle Thromboembolien, manchmal tödlich, beobachtet. Cabozantinib sollte daher bei Patienten mit einem Risiko für Thromboembolien oder entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden unter Cabozantinib Pfortaderthrombosen beobachtet, einschließlich eines tödlichen Ereignisses. Patienten mit Invasi-on der Pfortader in der Vorgeschichte, schienen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Pfortaderthrombose zu haben. Bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt oder eine andere klinisch signifikante thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Blutungen

Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen, manchmal tödlich, 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.

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden Blutungen mit tödlichem Verlauf häufiger unter Cabozantinib als unter Placebo berichtet. Prädisponierende Risikofaktoren für schwere Blutungen können bei Patienten

mit fortgeschrittenem HCC Tumorinvasi-onen der wichtigsten Blutgefäße einschließen und das Vorliegen einer zugrunde liegenden Leberzirrhose, die zu Ösophagus-varizen, portaler Hypertonie und Thrombozytopenie führt. In der CELESTIAL-Studie waren Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer ausgeschlossen. Patienten mit unbehandelten oder unvollständig behandelten Varizen mit Blutungen oder hohem Risiko für Blutungen waren ebenfalls von dieser Studie ausgeschlossen. Die Studie mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bei fortgeschrittenem RCC (CA2099ER) in der Erstlinientherapie schloss Patienten mit Antikoagulanzen in therapeutischen Dosen aus.

Aneurysmen und Arterien-dissektion

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

Thrombozytopenie

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde über Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl berichtet. Die Thrombozyten-Spiegel sollten während der Behandlung mit Cabozantinib überwacht und die Dosis entsprechend der Schwere der Thrombozytopenie angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Wundheilungsstörungen

Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff, inklusive zahnärztlicher Eingriffe oder Operationen, beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation sollte sich auf die klinische Beurteilung 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 Cabozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.

Osteonekrose

Unter Cabozantinib wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Cabozantinib-Behandlung soll eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Patienten müssen eine Unterwei-

sung in Mundhygiene erhalten. Vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen oder geplanten zahnärztlichen Operationen soll die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie z. B. Bisphosphonate. Bei Auftreten einer Kieferosteonekrose muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Palmar-plantares Erythrody-sästhesie-Syndrom (PPES)

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrody-sästhesie-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.

Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

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

Verlängerung des QT-Intervalls

Cabozantinib sollte 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 (Calcium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen.

Funktionsstörung der Schilddrüse

Bei allen Patienten wird eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion zu Beginn der Behandlung empfohlen. Patienten mit vorbestehender Hypothyreose oder Hyperthyreose sollen vor Beginn der Cabozantinib-Behandlung entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Alle Patienten sind während der Behandlung mit Cabozantinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung zu untersuchen. Patienten, bei denen eine Schilddrüsenfunktionsstörung auftritt, sollen entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.

Biochemische Labortestabweichungen

Cabozantinib wurde mit einem erhöhten Auftreten von Elektrolytstörungen (einschließlich Hypo- und Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie) in

Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Cabozantinib, die biochemischen Parameter zu überwachen und, falls erforderlich, eine geeignete Ersatztherapie nach klinischem Standard einzuleiten. Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. dauerhaftes Absetzen von Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wiederkehrenden signifikanten Abweichungen in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1).

CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren

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

P-Glykoprotein-Substrate

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

Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb vor der Anwendung eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Einnahme von Cabozantinib gewarnt werden (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).

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekte anderer Arzneimittel auf Cabozantinib

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Die Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol (400 mg täglich über 27 Tage) an gesunde Probanden senkte die Cabozantinib-Clearance (um 29%) und erhöhte die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC) nach einer Einzeldosis um 38%. Deshalb muss bei der gleichzeitigen Anwendung von

starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft) vorsichtig vorgegangen werden.

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

Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts

Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpenhemmers (PPI) Esomeprazol (40 mg täglich über 6 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 100 mg Cabozantinib bei gesunden freiwilligen Probanden führte zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC). Eine Dosisanpassung ist daher nicht angezeigt, wenn Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts (wie z. B. PPI, 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 Colestyramin und Cholestagel können zu Wechselwirkungen mit Cabozantinib führen und die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, sodass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Bedeutung dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt.

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.

Der Effekt von Cabozantinib auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurde nicht untersucht. Eine Wechselwirkung mit Warfarin ist 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 des-

halb 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

Cabozantinib als Monotherapie

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der RCC-Population (Häufigkeit $\geq 1\%$) sind abdominale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Hypertonie, Embolie, Hyponatriämie, Lungenembolie, Erbrechen, Dehydratation, Fatigue, Asthenie, Appetitabnahme, tiefe Venenthrombose, Schwindel, Hypomagnesiämie und palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (PPES).

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

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der HCC-Population (Häufigkeit $\geq 1\%$) sind hepatische Enzephalopathie, Asthenie, Fatigue, PPES, Diarrhö, Hyponatriämie, Erbrechen, abdominale Schmerzen und Thrombozytopenie.

Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (bei mindestens 25 % der Patienten) umfassten in der HCC-Population Diarrhö, Appetitabnahme, PPES, Fatigue, Übelkeit, Hypertonie und Erbrechen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Cabozantinib als Monotherapie oder nach Markteinführung unter Behandlung mit Cabozantinib berichtet wurden, sind in Tabelle 2 gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung bei RCC

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bevor Sie eine Therapie mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab beginnen, beachten Sie die Fachinformation von Nivolumab. Weitere Informationen zum Sicherheitsprofil einer Nivolumab-Monotherapie entnehmen Sie bitte der Nivolumab Fachinformation.

Im Datensatz von 40 mg Cabozantinib einmal täglich in Kombination mit 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen bei RCC (n = 320) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 16 Monaten sind die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 1\%$) Durchfall, Pneumonitis, Lungenembolie, Lungenentzündung, Hyponatriämie, Pyrexie, Nebenniereninsuffizienz, Erbrechen, Dehydratation.

Tabelle 2: In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Cabozantinib als Monotherapie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Abszess
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Häufig	Neutropenie, Lymphopenie
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitabnahme, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypoalbuminämie
Häufig	Dehydratation, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hyperbilirubinemia, Hyperglykämie, Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Periphere Neuropathie (einschließlich sensorisch)
Gelegentlich	Krämpfe
Nicht bekannt	Schlaganfall
Erkrankungen von Ohr und Labyrinth	
Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie, Hämorrhagie*
Häufig	Tiefe Venenthrombose, venöse Thrombose, arterielle Thrombose
Nicht bekannt	Aneurysmen und Arterien dissektion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dysphonie, Dyspnoe, Husten
Häufig	Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö*, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Obstipation, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, abdominale Oberbauchschmerzen
Häufig	Gastrointestinale Perforation*, Fisteln*, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hämorrhoiden, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit, Dysphagie, Glossodynie
Gelegentlich	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hepatische Enzephalopathie*
Gelegentlich	Cholestatische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Hautausschlag
Häufig	Pruritus, Alopezie, trockene Haut, akneähnliche Dermatitis, Änderung der Haarfarbe, Hyperkeratose, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten
Häufig	Muskelkrämpfe, Arthralgie
Gelegentlich	Kieferosteonekrose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Schleimhautentzündung, Asthenie, periphere Ödeme

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %) waren Durchfall, Fatigue, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Stomatitis, muskuloskeletale Schmerzen, Hypertonie, Hautausschlag, Hypothyreose, Appetitabnahme, Übelkeit und Bauchschmerzen. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der klinischen Studie zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab beobachtet wurden, sind in Tabelle 3 gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien gelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben, und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgende Ereignisse basieren auf Daten von Patienten, die oral einmal täglich 60 mg CABOMETYX als Monotherapie in den zulassungsrelevanten Studien bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF und nicht vorbehandeltem RCC sowie bei HCC nach vorangegangener systemischer Therapie erhielten. Ferner basieren sie auf Daten von Patienten, die oral einmal täglich 40 mg CABOMETYX in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC erhielten (Abschnitt 5.1).

Gastrointestinale (GI) Perforation (siehe Abschnitt 4.4)

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

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden GI-Perforationen bei 0,9 % (4/467) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,9 Wochen.

Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) betrug die Inzidenz von GI-Perforationen 1,3 % (4/320) der behandelten Patienten. Ein Ereignis war Grad 3, zwei Ereignisse waren Grad 4 und ein Ereignis war Grad 5 (tödlich).

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

Fortsetzung der Tabelle

Untersuchungen ^a	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST-Serumspiegel
Häufig	Anstieg der ALP-, Gamma-GT-, Kreatinin-, Amylase-, Lipase-Serumspiegel, Anstieg des Cholesterin-Serumspiegels, Triglyzeride im Blut erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich	Wundheilungsstörungen ^b

* Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

^a Auf Grundlage berichteter Nebenwirkungen

^b verzögerte Heilung und Komplikation an der Inzisionsstelle.

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infekt der oberen Atemwege
Häufig	Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktion)
Gelegentlich	Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose, Hyperthyreose
Häufig	Nebenniereninsuffizienz
Gelegentlich	Hypophysitis, Thyreoiditis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitabnahme
Häufig	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Dysgeusie, Schwindel, Kopfschmerzen
Häufig	Periphere Neuropathie
Gelegentlich	Autoimmune Enzephalitis, Guillain-Barré Syndrom, Myasthenisches Syndrom
Erkrankungen von Ohr und Labyrinth	
Häufig	Tinnitus
Augenerkrankungen	
Häufig	trockenes Auge, verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Uveitis
Herzkrankungen	
Häufig	Vorhofflimmern, Tachykardie
Gelegentlich	Myokarditis
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Thrombose ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dysphonie, Dyspnoe, Husten
Häufig	Pneumonitis, Lungenembolie, Epistaxis, Pleuraerguss
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Stomatitis, Bauchschmerzen, Dyspepsie
Häufig	Colitis, Gastritis, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit, Hämorrhoiden
Gelegentlich	Pankreatitis, Perforation des Dünndarms ^b , Glossodynie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hepatitis

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Hepatische Enzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4)

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde bei 5,6% (26/467) der mit Cabozantinib behandelten Patienten von hepatischer Enzephalopathie (hepatische Enzephalopathie, Enzephalopathie, hyperammonämische Enzephalopathie) berichtet; 2,8% mit Grad 3–4 Ereignissen und ein (0,2%) Grad 5 Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,9 Wochen. Es wurden keine Fälle von hepatischer Enzephalopathie in den RCC-Studien (METEOR, CABOSUN und CA2099ER) berichtet.

Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) wurde bei 74% (245/331) der mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten von Diarrhö berichtet; 11% mit Grad 3–4 Ereignissen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,9 Wochen. In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten RCC-Patienten (CABOSUN) wurde bei 73% (57/78) der mit Cabozantinib behandelten Patienten von Diarrhö berichtet; 10% mit Grad 3–4 Ereignissen. In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde bei 54% (251/467) der mit Cabozantinib behandelten Patienten von Diarrhö berichtet; 9,9% mit Grad 3–4 Ereignissen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,1 Wochen. Diarrhö führte bei 84/467 (18%), 69/467 (15%) bzw. 5/467 (1%) der Patienten zu Dosismodifikationen, -unterbrechungen bzw. Behandlungsabbrüchen.

Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) wurde Diarrhö bei 64,7% (207/320) der behandelten Patienten berichtet; 8,4% (27/320) mit Grad 3–4 Ereignissen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 12,9 Wochen. Bei 26,3% (84/320) der Patienten war eine Dosisverzögerung oder -reduktion notwendig, bei 2,2% (7/320) der Patienten wurde die Behandlung wegen Diarrhö abgebrochen.

Fisteln (siehe Abschnitt 4.4)

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-Ereignisse. 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.

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde bei 1,5% (7/467) der HCC-Patienten von Fisteln berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 14 Wochen.

Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) wurden Fisteln bei 0,9% (3/320) der behandelten Patienten berichtet; es handelte sich um Grad 1-Ereignisse. Im klinischen Programm mit Cabozantinib sind Fisteln mit tödlichem Verlauf aufgetreten.

Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) betrug die Inzidenz schwerer

Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Hautausschlag ^c , Pruritus
Häufig	Alopezie, trockene Haut, Erythem, Änderung der Haarfarbe
Gelegentlich	Psoriasis, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Muskuloskeletale Schmerzen ^d , Arthralgie, Muskelkrämpfe
Häufig	Arthritis
Gelegentlich	Myopathie, Kieferosteonekrose, Fisteln
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Proteinurie
Häufig	Nierenversagen, akute Nierenschädigung
Gelegentlich	Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Pyrexie, Ödeme
Häufig	Schmerzen, Thoraxschmerzen
Untersuchungen ^e	
Sehr häufig	ALT erhöht, AST erhöht, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Lymphopenie, alkalische Phosphatase erhöht, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Thrombozytopenie, Kreatinin erhöht, Anämie, Leukopenie, Hyperkaliämie, Neutropenie, Hyperkalzämie, Hypoglykämie, Hypokaliämie, Gesamtbilirubin erhöht, Hypermagnesiämie, Hypermatriämie, Gewichtsabnahme
Häufig	Cholesterin erhöht, Hypertriglyzeridämie

Die in Tabelle 3 angegebenen Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Cabozantinib allein zurückzuführen, sondern können auch durch die Grunderkrankung oder die Kombination mit Nivolumab bedingt sein.

- ^a Thrombose ist ein Sammelbegriff für Pfortaderthrombose, Lungenvenenthrombose, Lungenthrombose, Aortenthrombose, arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Beckenvenenthrombose, Thrombose der Vena cava, venöse Thrombose, venöse Thrombose einer Extremität
- ^b Es wurden tödliche Fälle gemeldet
- ^c Hautausschlag ist ein Sammelbegriff für Dermatitis, akneähnliche Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliativen Hautausschlag, erythematösen Ausschlag, follikulären Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag und Arzneimittlexanthem.
- ^d Muskuloskeletale Schmerzen sind ein Sammelbegriff für Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen in der Brust, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen in der Wirbelsäule
- ^e Die Häufigkeit der Laborwerte spiegelt den Anteil der Patienten wider, bei denen eine Verschlechterung gegenüber den Ausgangslaborwerten festgestellt wurde, mit Ausnahme von Gewichtsabnahme, erhöhtem Cholesterin und Hypertriglyzeridämie

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.

In der HCC-Studie (CELESTIAL) lag die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad ≥ 3) bei 7,3% (34/467) für die mit Cabozantinib behandelten Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 9,1 Wochen.

Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) betrug die Inzidenz an Grad ≥ 3 hämorrhagischen Ereignissen 1,9% (6/320) bei behandelten Patienten.

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

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4)

Es wurde kein Fall von PRES in den METEOR-, CABOSUN-, CA2099ER oder CELESTIAL-Studien berichtet; in anderen klinischen Studien wurde selten von PRES berichtet (2/4.872 Patienten; 0,04%).

Erhöhte Leberenzymwerte bei Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab bei RCC

In der klinischen Studie mit unbehandelten RCC Patienten, die Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab erhielten, wurden Grad 3 und 4 Ereignisse von erhöhtem ALT (10,1%) und erhöhtem AST (8,2%) häufiger beobachtet als mit Cabozantinib Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC (erhöhte ALT bei 3,6% und erhöhte AST bei 3,3% in der METEOR-Studie). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Grad ≥ 2 erhöhtem ALT oder AST betrug 10,1 Wochen (Bereich: 2 bis 106,6 Wo-

chen, n = 85). Bei Patienten mit Grad ≥ 2 erhöhtem ALT oder AST gingen die Werte bei 91 % der Fälle auf Grad 0 bis 1 zurück. Die mediane Zeit bis zum Abklingen betrug 2,29 Wochen (Bereich: 0,4 bis 108,1 Wochen). Unter den 45 Patienten mit Grad ≥ 2 erhöhtem ALT oder AST, die entweder mit Cabozantinib (n = 10) oder Nivolumab (n = 10) allein oder mit beiden Wirkstoffen (n = 25) erneut behandelt wurden, wurde ein Wiederauftreten einer erhöhten ALT oder AST Grad ≥ 2 bei 4 Patienten beobachtet, die Cabozantinib erhielten, bei 3 Patienten, die Nivolumab erhielten, und bei 8 Patienten, die sowohl Cabozantinib als auch Nivolumab erhielten.

Hypothyreose

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 21 % (68/331).

In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) betrug die Inzidenz von Hypothyreose bei mit Cabozantinib behandelten Patienten 23 % (18/78).

In der HCC-Studie (CELESTIAL) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 8,1 % (38/467) bei mit Cabozantinib behandelten Patienten und Grad 3 Ereignisse traten bei 0,4 % (2/467) auf.

In Kombination mit Nivolumab bei fortgeschrittenem RCC in der Erstlinienbehandlung (CA2099ER) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 35,6 % (114/320) der behandelten Patienten.

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 niedermolekularer Wirkstoff, der 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 (vaskulärer 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 einmal 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- oder HCC-Studien.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nierenzellkarzinom

Randomisierte Studie bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX 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 CABOMETYX (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 CABOMETYX- 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 CABOMETYX und 4,4 Monate (Bereich: 0,21–18,9) für Patienten, die Everolimus erhielten.

Das PFS für CABOMETYX wies eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Everolimus (Abbildung 1 und Tabelle 4 auf Seite 9) 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 CABOMETYX 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 9). 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 CABOMETYX über unterschiedliche Subgruppen hinweg, gemäß Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht, MSKCC-Risikogruppe (günstig, mittel, hoch), 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), 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 5 auf Seite 10 zusammengefasst.

Randomisierte Studie bei nicht vorbehandeltem RCC-Patienten (CABOSUN)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX 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 CABOMETYX (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 Risikofaktoren vorhanden, während bei hohem Risiko drei oder mehr Faktoren vorlagen: Dauer ab Diagnose RCC bis systemische Behandlung < 1 Jahr, HGB < LLN, korrigiertes Calcium > 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 auf Seite 10 und Tabelle 6 auf Seite 11). 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 6). Die Studie war nicht auf OS-Analysen ausgelegt, und die Daten sind vorläufig.

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) (METEOR)

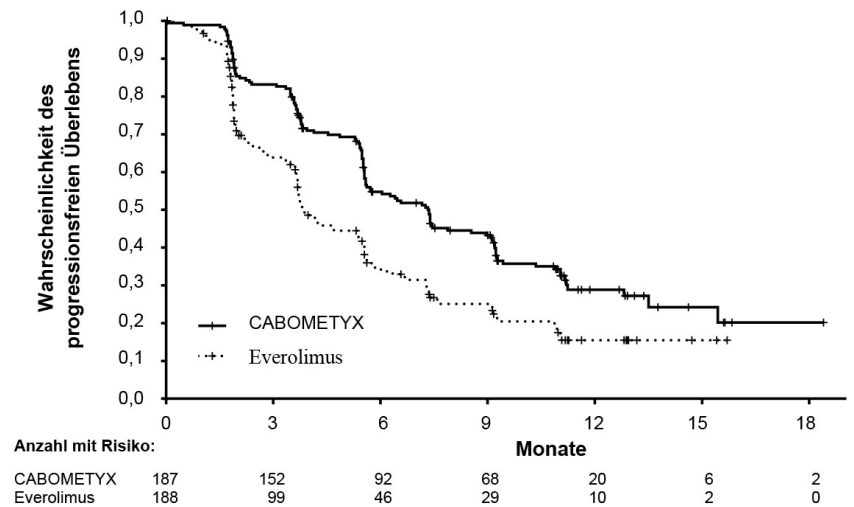
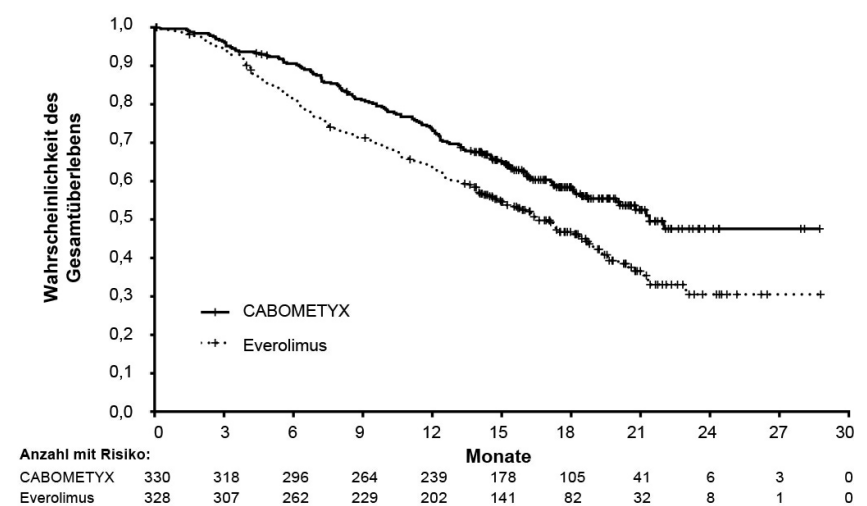


Tabelle 4: Zusammenfassung der PFS-Beurteilung gemäß dem unabhängigen radiologischen Expertengremium bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR)

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

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



Die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate (ORR) sind in Tabelle 6 auf Seite 11 zusammengefasst.

Randomisierte Phase 3-Studie zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib (CA2099ER)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib 40 mg, täglich eingenommen, in Kombination mit Nivolumab 240 mg alle 2 Wochen intravenös zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen/metastasierten

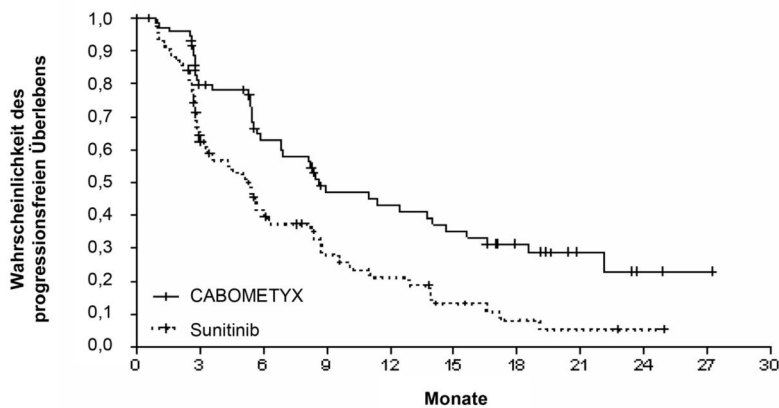
RCC wurde in einer randomisierten, offenen Phase 3-Studie (CA2099ER) untersucht. In die Studie wurden Patienten (18 Jahre oder älter) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC mit klarzelliger Komponente, Karnofsky-Performance-Status (KPS) ≥ 70 % und messbarer Erkrankung nach RECIST v1.1 unabhängig von ihrem PD-L1-Status oder ihrer IMDC-Risikogruppe eingeschlossen. Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder anderen Erkrankungen, die eine systemische Im-

Tabelle 5: 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

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

munsuppression erfordern, Patienten, die zuvor mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper behandelt worden waren, Patienten mit schlecht kontrolliertem Bluthochdruck trotz antihypertensiver Therapie, Patienten mit aktiven Hirnmetastasen und Patienten mit unkontrollierter Nebeniereninsuffizienz waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden nach prognostischem IMDC-Score, PD-L1-Tumorexpression und Region stratifiziert.

Insgesamt wurden 651 Patienten randomisiert und erhielten entweder Cabozantinib 40 mg einmal täglich oral in Kombination mit Nivolumab 240 mg (n = 323) intravenös alle 2 Wochen oder Sunitinib (n = 328) 50 mg täglich oral über 4 Wochen, gefolgt

von einer 2-wöchigen Einnahmepause. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Nivolumab wurde bis zu 24 Monate verabreicht. Eine Behandlung, über die vom Prüfarzt, gemäß RECIST v1.1- initial definierte, festgestellte Progression hinaus, war zulässig, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen hatte und das Prüfpräparat vertragen wurde. Die erste Tumorbewertung nach der Baseline wurde 12 Wochen (± 7 Tage) nach der Randomisierung durchgeführt. Nachfolgende Tumorbewertungen erfolgten alle 6 Wochen (± 7 Tage) bis Woche 60, dann alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zur radiografischen Progression, bestätigt durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR; Blinded Independent Central Review). Der primäre

Wirksamkeitsendpunkt war PFS, bestimmt durch BICR. Zusätzliche wichtige Wirksamkeitsparameter umfassten OS und ORR als sekundäre Endpunkte.

Die Ausgangsmerkmale waren im Allgemeinen zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 61 Jahre (Bereich: 28–90) mit 38,4 % im Alter von ≥ 65 Jahren und 9,5 % im Alter von ≥ 75 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war männlich (73,9 %) und kaukasisch (81,9 %).

Acht Prozent der Patienten waren asiatisch, und 23,2 % bzw. 76,5 % der Patienten hatten einen Baseline-KPS von 70 bis 80 % bzw. 90 bis 100 %. Nach IMDC-Kriterien hatten 22,6 % der Patienten ein günstiges, 57,6 % ein intermediäres und 19,7 % ein ungünstiges Risikoprofil. In Bezug auf die PD-L1-Tumorexpression hatten 72,5 % der Patienten eine PD-L1-Expression < 1 % oder unbestimmt und 24,9 % der Patienten hatten eine PD-L1-Expression ≥ 1 %. Bei 11,5 % der Patienten hatten die Tumore sarkomatoide Merkmale. Die mediane Behandlungsdauer betrug 14,26 Monate (Bereich: 0,2–27,3 Monate) bei mit Cabozantinib und Nivolumab behandelten Patienten und 9,23 Monate (Bereich: 0,8–27,6 Monate) bei mit Sunitinib behandelten Patienten.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS, OS und ORR für Patienten, die auf Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab randomisiert wurden, im Vergleich zu Sunitinib. Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der primären Analyse (minimale Nachbeobachtungszeit von 10,6 Monaten, mediane Nachbeobachtungszeit 18,1 Monate) sind in Tabelle 7 auf Seite 12 dargestellt.

Die primäre PFS-Analyse enthält eine Zensurierung für neue Krebsbehandlungen (Tabelle 7 auf Seite 12). PFS-Ergebnisse mit und ohne Zensurierung für neue Krebsbehandlungen waren konsistent.

Ein Vorteil beim PFS wurde im Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab-Arm gegenüber Sunitinib unabhängig von der PD-L1 Expression des Tumors beobachtet. Das mediane PFS betrug bei einer Tumor-PD-L1 Expression ≥ 1 % 13,08 Monate für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab, und betrug 4,67 Monate im Sunitinib-Arm (HR = 0,45; 95 % KI: 0,29; 0,68). Bei einer Tumor-PD-L1-Expression < 1 % betrug das mediane PFS 19,84 Monate für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und 9,26 Monate für den Sunitinib-Arm (HR = 0,50; 95 % KI: 0,38; 0,65).

Ein Vorteil beim PFS wurde im Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab-Arm vs. Sunitinib unabhängig von der IMDC-Risikogruppe beobachtet. Das mediane PFS in der günstigen Risikogruppe wurde für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab nicht erreicht und betrug 12,81 Monate im Sunitinib-Arm (HR = 0,60; 95 % KI: 0,37; 0,98). Für die Gruppe mit intermediärem Risiko betrug das mediane PFS 17,71 Monate für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und 8,38 Monate im Sunitinib Arm (HR = 0,54; 95 % KI: 0,41; 0,73). Das mediane PFS für die ungünstige Risiko-

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit der Behandlung bei nicht vorbehandelten 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 (6,2; 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 (mittleres Risiko, hohes Risiko) und Knochenmetastasen (ja/nein).

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

gruppe betrug 12,29 Monate für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und 4,21 Monate im Sunitinib-Arm (HR = 0,36; 95 % KI: 0,23; 0,58).

Eine aktualisierte PFS- und OS-Analyse wurde durchgeführt, als alle Patienten eine Mindestnachbeobachtungszeit von 16 Monaten und eine mediane Nachbeobachtungszeit von 23,5 Monaten erreicht hatten (siehe Abbildungen 4 und 5). Die PFS-Hazard Ratio betrug 0,52 (95 % KI: 0,43; 0,64). Die Hazard Ratio für das OS betrug 0,66 (95 % KI: 0,50; 0,87). Aktualisierte Wirksamkeitsdaten (PFS und OS) in den Subgruppen für die IMDC-Risikokategorien und die PD-L1-Expressionsniveaus bestätigten die ursprünglichen Ergebnisse. Mit der aktualisierten Analyse wird das mediane PFS für die günstige Risikogruppe erreicht.

Siehe Abbildungen 4 und Abbildung 5 auf Seite 13

Leberzellkarzinom

Kontrollierte Studie bei Patienten nach vorangegangener Sorafenib-Therapie (CELESTIAL)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie (CELESTIAL) untersucht. Patienten mit HCC (N = 707), für die eine kurative Therapie nicht geeignet ist und die zuvor Sorafenib gegen die fortgeschrittene

Erkrankung erhielten, wurden randomisiert (2:1) mit CABOMETYX (N = 470) oder Placebo (N = 237) behandelt. Die Patienten konnten zuvor eine andere systemische Therapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung, zusätzlich zu Sorafenib, erhalten haben. Die Randomisierung wurde nach Ätiologie der Krankheit (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV] oder andere), geographische Region (Asien, andere Regionen) und Vorliegen einer extrahepatischen Ausbreitung der Krankheit und/oder makrovaskulären Invasion (ja/nein) stratifiziert.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR), wie vom Prüfarzt gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) 1.1-Kriterien festgelegt. Tumorbewertungen wurden alle 8 Wochen durchgeführt. Die Patienten setzten nach radiologisch nachgewiesener Progression der Erkrankung die verblindete Studienbehandlung so lange fort, wie sie klinisch davon profitierten oder bis eine anschließende systemische oder lokale Leber-Krebs-Therapie notwendig wurde. Crossover von Placebo auf Cabozantinib war während der verblindeten Behandlungsphase nicht erlaubt.

Demografie und Krankheitsmerkmale waren im CABOMETYX- und Placebo-Arm zum

Ausgangszeitpunkt vergleichbar und waren für alle randomisiert behandelten 707 Patienten wie folgt:

Die meisten Patienten waren männlich (82 %), das mediane Alter betrug 64 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten war kaukasisch (56 %), 34 % der Patienten waren Asiaten. Einen ECOG-Performance-Status von 0 hatten 53 %, bei 47 % betrug dieser 1. Fast alle Patienten (99 %) hatten einen Child Pugh-Status A, Child Pugh-B lag bei 1 % der Patienten vor. Die HCC-Ätiologie war wie folgt: 38 % mit Hepatitis-B-Virus (HBV), 21 % mit Hepatitis-C-Virus (HCV) und 40 % mit sonstiger Ätiologie (weder HBV noch HCV). Eine makroskopische vaskuläre Invasion und/oder extrahepatische Tumorausbreitung war bei 78 % der Patienten vorhanden; 41 % hatten einen Alpha-Fetoprotein (AFP)-Spiegel $\geq 400 \mu\text{g/l}$. Therapieverfahren wie lokoregionale transarterielle Embolisation oder Chemoinfusion war bei 44 % durchgeführt worden, eine Strahlentherapie vor der Behandlung mit Cabozantinib hatten 37 % der Patienten erhalten. Die mediane Dauer der Behandlung mit Sorafenib betrug 5,32 Monate. 72 % der Patienten hatten ein vorangegangenes Therapie-schemata für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten, 28 % erhielten zuvor zwei.

Für CABOMETYX konnte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung für OS gezeigt werden (Tabelle 8 und Abbildung 6 auf Seite 14).

Die PFS- und ORR-Ergebnisse sind in Tabelle 8 auf Seite 14 zusammengefasst.

Siehe Abbildung 7 auf Seite 15

Der Anteil an Patienten, die unabhängig von einer Strahlentherapie oder anderen Lokalthherapie eine nicht im Protokoll vorgeschriebene systemische antitumoröse Therapie (NPACT) erhielten, betrug 26 % im Cabozantinib-Arm vs. 33 % im Placebo-Arm. Patienten, die diese Therapien erhielten, mussten die Studienbehandlung abbrechen. Eine explorative OS-Analyse, unter Ausschluss von NPACT, unterstützte die primäre Analyse: Die an Stratifizierungsfaktoren (gem. IxRS) angepasste HR betrug 0,66 (95 % KI: 0,52; 0,84; stratifizierter Log-Rank p-Wert = 0,0005). Die Kaplan-Meier-Schätzungen für die mediane Dauer des OS waren 11,1 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 6,9 Monate im Placebo-Arm; eine geschätzte Differenz der Mediane von 4,2 Monaten.

Die nicht-krankheitsspezifische Lebensqualität (QoL) wurde mit EuroQoL EQ-5D-5L als Messinstrument bewertet. Während der ersten Behandlungswochen wurde für CABOMETYX vs. Placebo eine vorübergehend negative Wirkung auf den EQ-5D-Index-Score beobachtet. Nach diesem Zeitraum waren nur begrenzt QoL-Daten verfügbar.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien für CABOMETYX in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von soliden malignen Tumoren gewährt (sie-

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit (CA2099ER)

	Nivolumab + Cabozantinib (n = 323)	Sunitinib (n = 328)
PFS gemäß BICR		
Ereignisse	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Hazard Ratio ^a	0,51	
95 % KI	(0,41, 0,64)	
p-Wert ^{b, c}	< 0,0001	
Median (95 % KI) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
OS		
Ereignisse	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Hazard Ratio ^a	0,60	
98,89 % KI	(0,40; 0,89)	
p-Wert ^{b, c, e}	0,0010	
Median (95 % KI)	NE	NE (22,6; NE)
Rate (95 % KI)		
Nach 6 Monaten	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
ORR gemäß BICR (CR + PR)		
95 % KI ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Differenz ORR (95 % KI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-Wert ^h	< 0,0001	
Komplettes Ansprechen (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Partielles Ansprechen (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabile Erkrankung (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Mediane Ansprechdauer^d		
Monate (Spanne)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,83 (1,0 – 19,4)	4,17 (1,7 – 12,3)

^a stratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards. Die Hazard Ratio bezieht sich auf Nivolumab und Cabozantinib gegenüber Sunitinib.
^b 2-seitiger p-Wert des stratifizierten regulären Log-Rank-Test
^c Log-Rank-Test stratifiziert nach IMDC-Risikogruppe (0, 1–2, 3–6), PD-L1-Tumorexpression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ oder unbestimmt) und Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa vs. restliche Welt) gemäß Einschluss in das IRT (Interactive Response Technology)-System.
^d basierend auf Kaplan-Meier Schätzung
^e Grenze für statistische Signifikanz p-Wert $< 0,0111$.
^f KI basierend auf der Clopper-Pearson Methode
^g Strata-berichteter Unterschied der objektiven Ansprechraten (Nivolumab + Cabozantinib – Sunitinib) basierend auf DerSimonian und Laird
^h 2-seitiger p-Wert des CMH (Cochran-Mantel-Haenszel)-Tests
 NE = nicht abschätzbar (non-estimable)

he 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 Cabozantinib möglicherweise einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt.

Bei wiederholter täglicher Gabe von 140 mg Cabozantinib über 19 Tage akkumuliert Cabozantinib im Mittel auf das etwa 4- bis 5-Fache (auf Basis der AUC) im Vergleich zur Gabe einer Einzeldosis. Der Steady-State ist etwa 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 im Vergleich zur Kapsel-Formulierung beobachtet. Der Unterschied in der AUC lag unter 10 % zwischen der Cabozantinib Tabletten und Kapsel-Formulierung.

Verteilung

Cabozantinib bindet in hohem Maße an menschliche Plasmaproteine mit einer *in-vitro*-Plasmaproteinbindung von $\geq 99,7\%$. Das auf der Grundlage eines populations-

pharmakokinetischen (PK) Modells ermittelte Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (V_c/F) wird auf 212 l geschätzt.

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

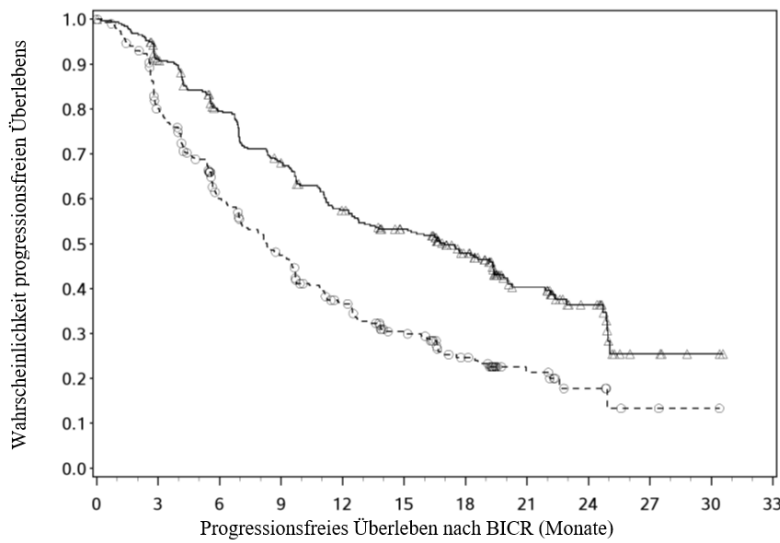
In einer Populations-PK-Analyse zu Cabozantinib mit Daten von 1.883 Patienten und 140 gesunden Probanden lag die terminale Plasmahalbwertszeit von Cabozantinib nach oraler Gabe unterschiedlicher Dosen von 20 mg bis 140 mg bei etwa 110 Stunden. Die mittlere Clearance (CL/F) im Steady-State wurde auf ungefähr 2,48 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

In einer Studie zur eingeschränkten Nierenfunktion, in der einmalig eine Dosis von 60 mg Cabozantinib gegeben wurde, waren die Verhältnisse des geometrischen Mittels der kleinsten Quadrate (LS) für Cabozantinib im Gesamtplasma für C_{max} und AUC_{0-inf} um 19 % bzw. 30 % höher für Probanden 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 Probanden mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion, verglichen mit nierengesunden Probanden. Das geometrische LS-Mittel für die im Plasma ungebundene Cabozantinib- AUC_{0-inf} war bei Probanden mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion 0,2 % höher (90 % KI 55,9 % bis 180 %) und bei jenen mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion 17 % höher (90 % KI 65,1 % bis 209,7 %) im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Probanden mit

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zum PFS (CA2099ER)

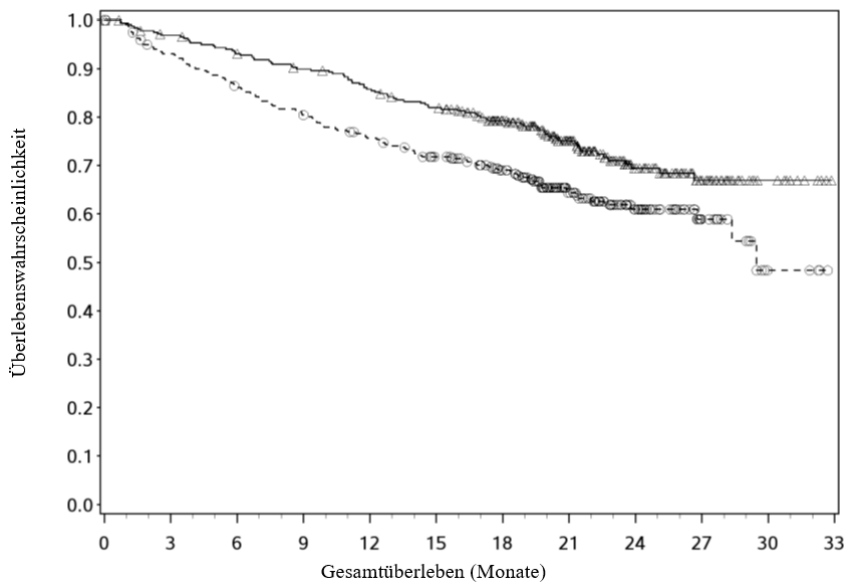


Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab + Cabozantinib	323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib	328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△— Nivolumab + Cabozantinib (Ereignisse: 175/323), Median und 95 % KI: 16,95 (12,58; 19,38)
 --○-- Sunitinib (Ereignisse: 206/328), Median und 95 % KI: 8,31 (6,93; 9,69)

Abbildung 5: Kaplan Meier Kurven für OS (CA2099ER)



Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab + Cabozantinib	323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib	328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— Nivolumab + Cabozantinib (Ereignisse: 86/323), Median und 95 % KI: NE
 --○-- Sunitinib (Ereignisse: 116/328), Median und 95 % KI: 29,47 (28,35; NE)

schwer eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht in Studien untersucht.

Leberinsuffizienz

Basierend auf einer integrierten populationspharmakokinetischen Analyse zu Cabozantinib bei gesunden Probanden und Krebspatienten (inklusive HCC) wurde bei Probanden mit normaler Leberfunktion (N = 1.425) und leichter Leberfunktionsstörung (N = 558) kein klinisch signifikanter Unterschied bzgl. mittlerer Plasmaexposition von Cabozantinib beobachtet. Es gibt nur begrenzt verfügbare Daten zu Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (N = 15) gem. NCI-ODWG (National Cancer Institut – Organ Dysfunction Working Group)-Kriterien. Die Pharmakokinetik von Cabozantinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 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 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.

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse zu HCC (ITT-Population, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N = 470)	Placebo (N = 237)
Gesamtüberleben		
Medianes OS in Monaten (95 % KI)	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95 % KI) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
p-Wert ¹	p = 0,0049	
Progressionsfreies Überleben (PFS)³		
Medianes PFS in Monaten (95 % KI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95 % KI) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
p-Wert ¹	p < 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzungen zu Patienten (%) , die 3 Monate ereignisfrei sind		
% (95 % KI)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
Objektive Ansprechrate N (%)³		
Komplettes Ansprechen (CR)	0	0
Partielles Ansprechen (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-Wert ^{1,4}	p = 0,0086	
Stabile Erkrankung	282 (60)	78 (33)
Progressive Erkrankung	98 (21)	131 (55)

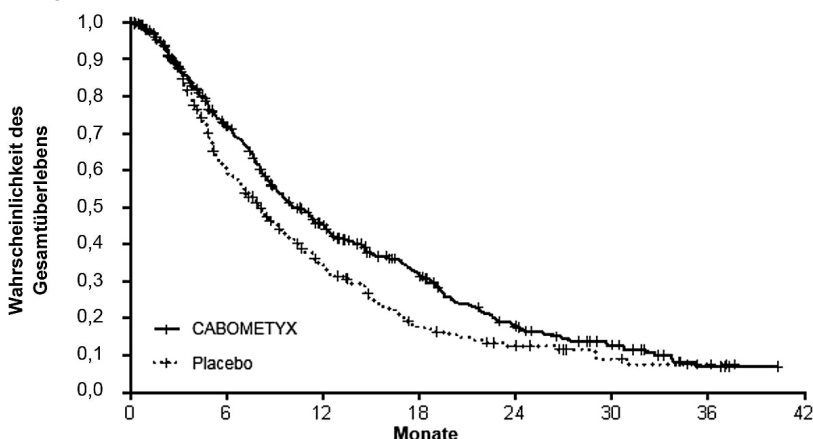
¹ 2-seitiger stratifizierter Log-Rank-Test mit Ätiologie der Krankheit (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV] oder andere), geographische Region (Asien, andere Regionen) und Vorliegen einer extrahepatischen Ausbreitung der Krankheit und/oder makrovaskulärer Invasion (ja/nein) als Stratifizierungsfaktoren (gem. IVRS-Daten)

² geschätzt mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell

³ bewertet vom Prüfarzt gem. RECIST 1.1

⁴ stratifiziert gem. Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (CELESTIAL)



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

des Menschen im vorgesehenen therapeutischen Dosisbereich.

Juvenile Ratten (vergleichbar mit einer pädiatrischen Population älter als 2 Jahre) zeigten nach Gabe von Cabozantinib erhöhte Leukozytenparameter, eine verminderte Hämatopoese, ein im Pubertätsstadium befindliches/unausgereiftes Fortpflanzungssystem bei weiblichen Tieren (ohne verzögerte Öffnung der Vagina), Zahnfehlstellungen, einen verringerten Knochenmineralgehalt und verminderte Knochendichte, Leberpigmentierung und 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 sensibler 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

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

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/1/16/1136/002

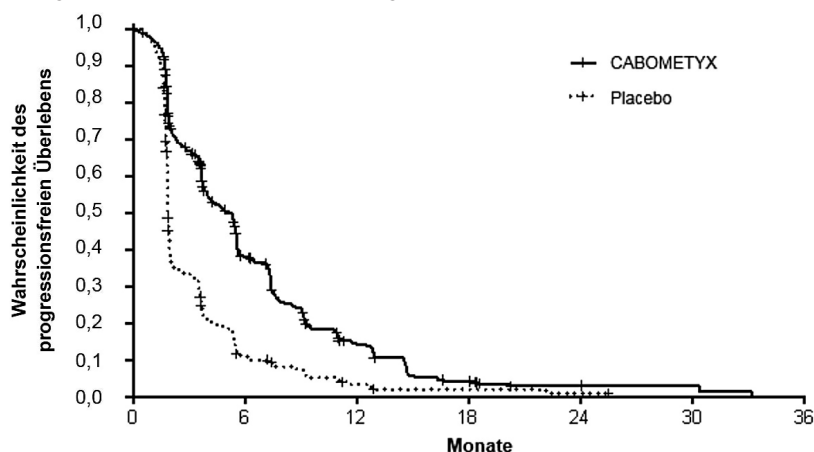
CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
EU/1/16/1136/004

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. September 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. April 2021

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (CELESTIAL)



Anzahl mit Risiko:	0	6	12	18	24	30	36
CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

10. STAND DER INFORMATION

April 2021

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

Deutschland:

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Österreich:

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Deutschland/Österreich:

PACKUNGSGRÖSSEN

1 Flasche mit 30 Tabletten

KONTAKTADRESSE

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt