

▼ 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

Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)

CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC):

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

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

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.

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

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 eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mittelschwer

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.

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).

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

CABOMETRYX 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 CABOMETRYX 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 treten früh im Verlauf der Behandlung auf, 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, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plan-tares Erythrodysästhesie-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.

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.

Hepatische Wirkungen

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).

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. CABOMETRYX wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) empfohlen, da Cabozantinib in dieser Population nicht untersucht wurde und die Exposition bei diesen Patienten erhöht sein könnte.

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 Perforatio-

nen 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 Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Antidiarrhoika 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 Invasion 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 Tumorinvasionen der wichtigsten Blutgefäße einschließen und das Vorliegen einer zugrunde liegenden Leberzirrhose, die zu Ösophagusvarizen, 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.

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 Unterweisung 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 Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES)

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodysästhesie-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.

Posteriores 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 (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen.

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 Ketocozazol 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).

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 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.

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 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 Erythrodyssäthesie-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 oder nach Markteinführung unter Behandlung mit Cabozantinib berichtet wurden, sind in Tabelle 2 auf Seite 5 gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben und es wird folgende Definition zu-

grunde 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgende Ereignisse basieren auf Daten von Patienten, die einmal täglich 60 mg CABOMETYX in den zulassungsrelevanten Studien bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF und nicht vorbehandeltem RCC sowie bei HCC nach vorangegangener systemischer Therapie 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.

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

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 und CABOSUN) 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.

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

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Abszess		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Thrombozytopenie ^a	Neutropenie ^a , Lymphopenie ^a		
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose ^b			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme, Hypomagnesiämie ^b , Hypokaliämie ^b , Hypoalbuminämie ^b	Dehydratation, Hypophosphatämie ^b , Hyponatriämie ^b , Hypokalzämie ^b , Hyperkaliämie ^c , Hyperbilirubinämie ^c , Hyperglykämie ^c , Hypoglykämie ^b		
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie (einschließlich sensorisch)	Krämpfe	Schlaganfall
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		
Herzerkrankungen				Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ^e , Hämorrhagie [*]	Tiefe Venenthrombose, venöse Thrombose, arterielle Thrombose		Aneurysmen und Arterien-dissektion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie, Dyspnoe, Husten	Lungenembolie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö [*] , Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Obstipation, abdominale Schmerzen ^d , Dyspepsie, abdominale Oberbauch-Schmerzen	Gastrointestinale Perforation [*] , Fisteln [*] , gastroösophagale Refluxkrankheit, Hämorrhoiden, Schmerzen im Mund, Mund-trockenheit, Dysphagie, Glossodynie	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatische Enzephalopathie [*]	Cholestatische Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmar-plantares Erythrody-säthesie-Syndrom, Hautausschlag	Pruritus, Alopezie, trockene Haut, akneähnliche Dermatitis, Änderung der Haarfarbe, Hyperkeratose		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten	Muskelkrämpfe, Arthralgie	Kieferosteo-nekrose	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Schleimhautent-zündung, Asthenie, periphere Ödeme			
Untersuchungen	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST-Serumspiegel	Anstieg der ALP-, Gamma-Glu-tamyl-Transferase-, Kreatinin-, Amylase-, Lipase-, Cholesterin-Serumspiegel ^c , Triglyzeride im Blut erhöht ^c		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Wundheilungs-störungen ^f	

* Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

Folgende Bezeichnungen von Nebenwirkungen wurden kombiniert, um die entsprechenden Häufigkeitskategorien ableiten zu können:

- ^a Erniedrigte hämatologische Parameter: Lymphopenie und Lymphozytenzahl erniedrigt, Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl erniedrigt
- ^b Erniedrigte biochemische Parameter: Hypoalbuminämie und Albumin im Blut erniedrigt, Hypokalzämie und Calcium im Blut erniedrigt, Hypoglykämie und Glucose im Blut erniedrigt, Hypokaliämie und Kalium im Blut erniedrigt, Hypomagnesiämie und Magnesium im Blut erniedrigt, Hyponatriämie und Natrium im Blut erniedrigt, Hypophosphatämie und Phosphat im Blut erniedrigt
- ^c Erhöhte biochemische Parameter: Cholesterin im Blut erhöht und Hypercholesterinämie, Hyperbilirubinämie und Bilirubin im Blut erhöht, Hyperglykämie und Glucose im Blut erhöht, Hypothyreose und Thyroidea stimulierendes Hormon im Blut erhöht, Hyperkaliämie und Kalium im Blut erhöht, Triglyzeride erhöht und Hypertriglyzeridämie
- ^d Abdominale Schmerzen, abdominale Beschwerden, Ober- und Unterbauchschmerzen
- ^e Hypertonie und erhöhter Blutdruck
- ^f verzögerte Heilung und Komplikation an der Inzisionsstelle

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.

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 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.

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

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

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

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 Stoffwechselformparameter 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 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**Klinische Daten bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF**

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. Pa-

tienten (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 3 auf Seite 7) 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 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 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 4 auf Seite 8 zusammengefasst.

Klinische Daten bei nicht vorbehandeltem RCC

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 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 auf Seite 8 und Tabelle 5 auf Seite 9). 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

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)

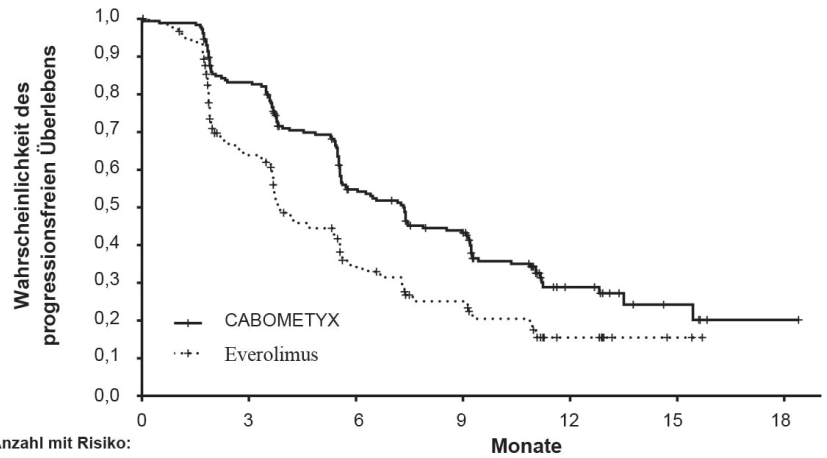
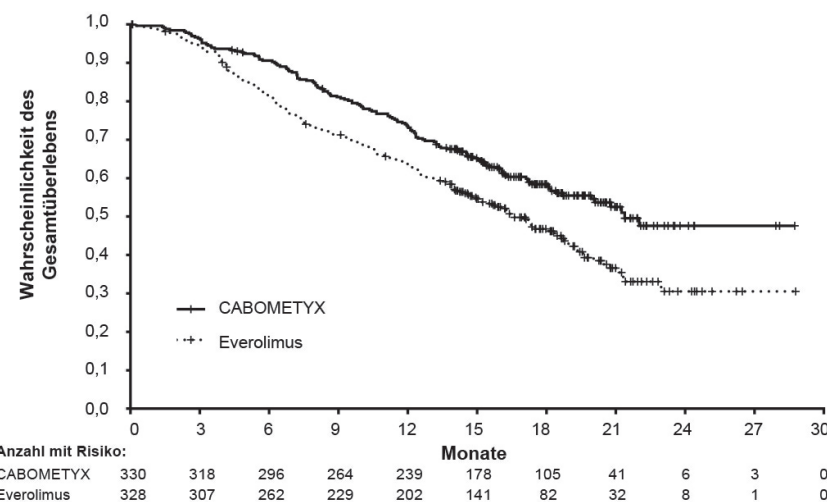


Tabelle 3: Zusammenfassung der PFS-Beurteilung gemäß dem unabhängigen radiologischen Expertengremium bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR)

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)



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 auf Seite 9 zusammengefasst.

Klinische Daten beim Leberzellkarzinom

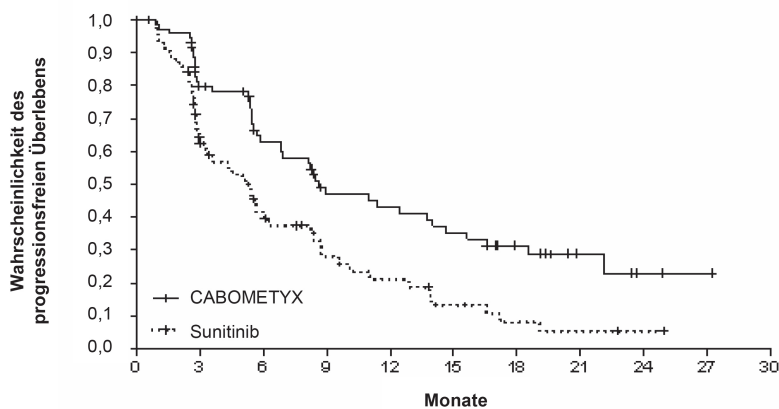
Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie (CELESTIAL) untersucht. Patienten mit HCC (N = 707), für die eine kurative Therapie nicht geeignet ist und die zuvor Sorafenib gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhielten, wurden randomisiert (2: 1) mit CABOMETYX (N = 470) oder Pla-

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

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



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

cebo (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 Ansprechrates (ORR), wie vom Prüfarzt gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) 1.1-Kriterien festgestellt. 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:

Männlich: 82 %
Durchschnittsalter: 64 Jahre
Kaukasier: 56 %, Asiaten: 34 %
ECOG-Performance-Status von 0: 53 % bzw. ECOG-Performance-Status von 1: 47 %

Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %.
HCC-Ätiologie: 38 % Hepatitis-B-Viren (HBV), 21 % Hepatitis-C-Viren (HCV) und 40 % andere (weder HBV noch HCV)
Vorhandensein makroskopischer vaskulärer Invasion und/oder extrahepatischer Tumorausbreitung: 78 %
Alpha-Fetoprotein (AFP)-Spiegel \geq 400 μ g/l: 41 %
Therapieverfahren wie lokoregionale transarterielle Embolisation oder Chemoinfusion: 44 %
Strahlentherapie vor der Behandlung mit Cabozantinib: 37 %
Mediane Dauer der Behandlung mit Sorafenib: 5,32 Monate

Zweiundsiebzig Prozent (72 %) der Patienten erhielten zuvor ein systemisches Therapieschema für die fortgeschrittene Erkrankung, 28 % erhielten zuvor zwei.

Für CABOMETYX konnte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung für OS gezeigt werden (Tabelle 6 und Abbildung 4 auf Seite 10).

Die PFS- und ORR-Ergebnisse sind in Tabelle 6 auf Seite 10 zusammengefasst.

Siehe Abbildung 5 auf Seite 11

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 für CABOMETYX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Leberzellkarzinom und Nieren- bzw. Nierenbeckenkarzinomen (ausgenommen Nephroblastom, Nephroblastomatose, Klarzellsarkom, 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-Plasmakonzentra-

Tabelle 5: 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.

tionen 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 (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 $\geq 99,7\%$. Das auf der Grundlage eines populationspharmakokinetischen (PK) Modells ermittelte Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (V_c/F) wird auf 212 l geschätzt. 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 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 der geometrischen Kleinstquadrat-Mittelwerte für Cabozantinib im Plasma für C_{max} und AUC_{0-inf} um 19 % bzw. 30 % höher 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

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 humanthera-

Tabelle 6: 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 (%)³, 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)

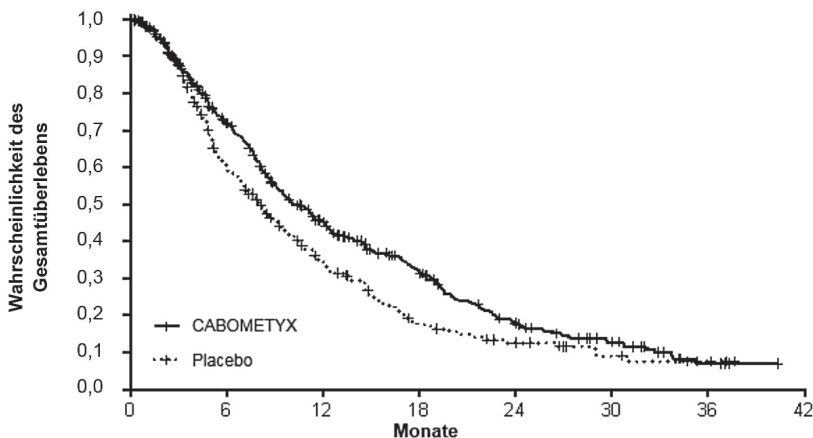
¹ 2-seitiger stratifizierter Log-Rank-Test mit Ätiologie der Krankheit (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV] oder andere), geographische Region (Asien, andere Regionen) und Vorliegen einer extrahepatischen Ausbreitung der Krankheit und/oder makrovaskulärer Invasion (ja/nein) als Stratifizierungsfaktoren (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 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (CELESTIAL)



peutischen 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.

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 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

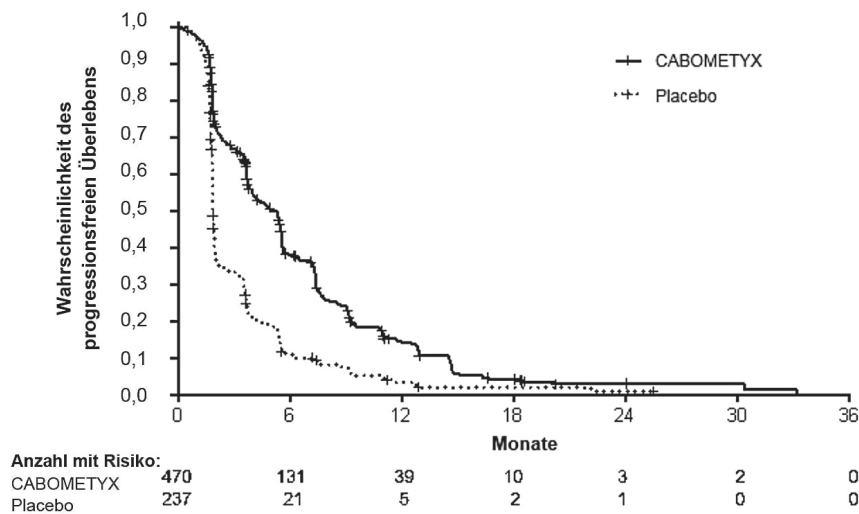
Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (CELESTIAL)

**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 und drei Silicagel-Trocknungsmittel-Behälter. 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 ZULASSUNGIpsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich**8. ZULASSUNGSNUMMERN**CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
EU/1/16/1136/002CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
EU/1/16/1136/004CABOMETYX 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**10. STAND DER INFORMATION**

April 2020

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

KONTAKTADRESSEIpsen 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