

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15,54 mg laktose.

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 40 mg kabozantinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 31,07 mg laktose.

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 60 mg kabozantinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 46,61 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettene er gule, runde, uten delestrek, merket med "XL" på den ene siden og "20" på den andre siden av tablett.

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettene er gule, trekantede, uten delestrek, merket med "XL" på den ene siden og "40" på den andre siden av tablett.

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettene er gule, ovale, uten delestrek, merket med "XL" på den ene siden og "60" på den andre siden av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nyrecellekarsinom (RCC)

CABOMETYX er indisert som monoterapi ved avansert nyrecellekarsinom

- som førstelinjebehandling av voksne pasienter med intermediaær eller dårlig prognose (se pkt. 5.1),
- hos voksne etter tidligere vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-rettet behandling (se pkt. 5.1).

CABOMETYX i kombinasjon med nivolumab er indisert til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne (se pkt. 5.1).

Hepatocellulært karsinom (HCC)

CABOMETYX er indisert som monoterapi til behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne som tidligere har blitt behandlet med sorafenib.

Differensierte tyreoidakarsinom (DTC)

CABOMETYX er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk differensierte tyreoidakarsinom (DTC), som er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod (RAI) og har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med CABOMETYX bør startes opp av lege med erfaring i administrasjon av legemidler mot kreft.

Dosering

CABOMETYX tabletter og kabozantinib kapsler er ikke bioekvivalente og bør ikke brukes om hverandre (se pkt. 5.2).

CABOMETYX som monoterapi

For RCC, HCC og DTC er den anbefalte dosen 60 mg CABOMETYX én gang daglig.

Behandlingen bør fortsette til pasienten ikke lenger har klinisk nytte av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

CABOMETYX i kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling ved avansert RCC

Anbefalt dose av CABOMETYX er 40 mg én gang daglig i kombinasjon med nivolumab administrert intravenøst som enten 240 mg annenhver uke eller 480 mg hver 4. uke. Behandlingen bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandlingen med nivolumab bør fortsette inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon (se preparatomtalen for dosering av nivolumab).

Endring av behandling

Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon (se tabell 1). Dersom en dosereduksjon er nødvendig ved monoterapi, er det anbefalt å redusere til 40 mg daglig, og deretter til 20 mg daglig.

Når CABOMETYX administreres i kombinasjon med nivolumab, anbefales det å redusere dosen til 20 mg CABOMETYX én gang daglig, og deretter 20 mg annenhver dag (se preparatomtalen til nivolumab for endring av behandling for nivolumab).

Doseavbrudd er anbefalt ved håndtering av CTCAE grad 3 eller høyere toksisitet, eller uakseptabel grad 2 toksisitet. Dosereduksjon er anbefalt ved bivirkninger som kan bli alvorlige eller ikke er tolererbare dersom de vedvarer.

Dersom pasienten glemmer en dose, skal ikke den glemte dosen tas dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose.

Tabell 1: Anbefalte endringer i CABOMETYX-dose ved bivirkninger

Bivirkning og alvorlighetsgrad	Endring av behandling
Bivirkninger av grad 1 og grad 2 som er tolererbare og enkle å håndtere	Dosejustering er normalt ikke nødvendig. Iverksett støttebehandling ved behov.
Ikke tolererbare bivirkninger av grad 2 som ikke kan håndteres med en dosereduksjon eller støttebehandling.	Avbryt behandlingen inntil bivirkningene har avtatt til grad ≤ 1 . Iverksett støttebehandling ved behov. Vurder å gjenoppta behandlingen med redusert dose.
Bivirkninger av grad 3 (bortsett fra laboratoriefunn uten klinisk relevans)	Avbryt behandlingen til bivirkningen har avtatt til grad ≤ 1 . Iverksett støttebehandling ved behov. Gjenoppta behandlingen med redusert dose.
Bivirkninger av grad 4 (bortsett fra laboratoriefunn uten klinisk relevans)	Avbryt behandlingen. Start egnet medisinsk behandling. Hvis bivirkningen avtar til grad ≤ 1 , kan behandlingen gjenopptas med redusert dose. Hvis bivirkningen ikke avtar, må behandlingen seponeres permanent.
Økte leverenzymmer hos pasienter med RCC som behandles med CABOMETYX i kombinasjon med nivolumab	
ALAT eller ASAT > 3 ganger øvre normalverdi (ULN) men ≤ 10 ganger ULN uten samtidig total bilirubin ≥ 2 ganger ULN	Avbryt CABOMETYX og nivolumab inntil disse bivirkningene har avtatt til grad ≤ 1 . Behandling med kortikosteroider kan vurderes dersom immunmediert reaksjon mistenkes (se preparatomtalen til nivolumab). Ved bedring kan reintroduksjon av ett legemiddel eller sekvensiell reintroduksjon av begge legemidlene vurderes. Ved reintroduksjon av nivolumab, se preparatomtalen til nivolumab.
ALAT eller ASAT > 10 ganger ULN eller > 3 ganger ULN med samtidig total bilirubin ≥ 2 ganger ULN	Seponer CABOMETYX og nivolumab permanent. Behandling med kortikosteroider kan vurderes dersom immunmediert reaksjon mistenkes (se preparatomtalen til nivolumab).

Merk: Gradering er basert på National Cancer Institute sine felleskriterier for terminologi ved bivirkninger, versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Samtidig bruk av andre legemidler

Samtidig bruk av legemidler som er potente hemmere av CYP3A4 bør brukes med forsiktighet, og samtidig kronisk bruk av legemidler som er potente induktorer av CYP3A4 bør unngås (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ved samtidig bruk av legemidler, bør det vurderes et legemiddel som har manglende eller minimal risiko for å indusere eller hemme CYP3A4.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig ved bruk av kabozantinib hos eldre pasienter (≥ 65 år).

Etnisk bakgrunn

Ingen dosejustering er nødvendig basert på etnisitet (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Kabozantinib anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Siden det kun er begrensede tilgjengelige data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), kan ingen doseringsanbefaling gis. Hos disse pasientene anbefales nøye sikkerhetsovervåkning (se pkt. 4.4 og 5.2). Kabozantinib anbefales ikke for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), da det ikke er noen klinisk erfaring hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt hjertefunksjon

Det er begrensede data for pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Ingen spesifikke doseanbefalinger kan gis.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kabozantinib hos barn og ungdom i alderen < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

CABOMETYX er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele og ikke knuses. Pasienter skal instrueres i ikke å spise i minst 2 timer før og 1 time etter inntak av CABOMETYX.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da de fleste bivirkningene forekommer tidlig i behandlingsforløpet, bør legen følge pasienten tett de første åtte ukene av behandlingen, for å avgjøre om det er behov for doseendringer. Bivirkninger med tidlig debut inkluderer hypokalsemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertensjon, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES), proteinuri og gastrointestinale (GI) bivirkninger (abdominalsmarter, slimhinnebetennelse, obstipasjon, diaré og oppkast).

Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd eller dosereduksjon av behandlingen med kabozantinib (se pkt. 4.2):

Ved nyrecellekarsinom etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling forekom dosereduksjon og behandlingsavbrudd på grunn av en bivirkning hos henholdsvis 59,8 % og 70 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den sentrale studien (METEOR). To dosereduksjoner var nødvendig hos 19,3 % av pasientene. Median tid til første dosereduksjon var 55 dager, og til første behandlingsavbrudd 38 dager.

Ved tidligere ubehandlet nyrecellekarsinom forekom dosereduksjon og behandlingsavbrudd hos henholdsvis 46 % og 73 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den kliniske studien (CABOSUN).

Når kabozantinib ble gitt i kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom forekom dosereduksjon og behandlingsavbrudd av kabozantinib på grunn av en bivirkning hos henholdsvis 54,1 % og 73,4 % av pasientene i den kliniske studien (CA2099ER). To dosereduksjoner var nødvendig hos 9,4 % av pasientene. Median tid til første dosereduksjon var 106 dager, og til første behandlingsavbrudd 68 dager.

Ved hepatocellulært karsinom forekom dosereduksjon og behandlingsavbrudd etter systemisk behandling hos henholdsvis 62 % og 84 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den kliniske studien (CELESTIAL). To dosereduksjoner var nødvendig hos 33 % av pasientene. Median tid til første dosereduksjon var 38 dager, og median tid til første behandlingsavbrudd var 28 dager. Nøye overvåking anbefales hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Ved differensiert tyreoidakarsinom forekom dosereduksjon og behandlingsavbrudd hos henholdsvis 67 % og 71 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den kliniske studien (COSMIC-311). To dosereduksjoner var nødvendig hos 33 % av pasientene. Median tid til første dosereduksjon var 57 dager, og median tid til første behandlingsavbrudd var 38,5 dager.

Hepatotoksitet

Unormale leverfunksjonstester (økning i alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin) har blitt observert hyppig hos pasienter behandlet med kabozantinib. Det anbefales å utføre leverfunksjonstester (ALAT, ASAT og bilirubin) før behandling med kabozantinib påbegynnes og å overvåke nøye under behandling. For pasienter med forverring av leverfunksjonstester som anses å være relatert til kabozantinib-behandling (dvs. hvor ingen alternativ årsak er tydelig), bør anbefalte endringer av dose i tabell 1 følges (se pkt. 4.2).

Når kabozantinib ble gitt i kombinasjon med nivolumab, ble økninger i ASAT og ALAT av grad 3 og 4 rapportert hyppigere sammenlignet med kabozantinib som monoterapi, hos pasienter med avansert RCC (se pkt. 4.8). Leverenzymene bør overvåkes før oppstart av, og regelmessig under behandling. Retningslinjer for medisinsk behandling for begge legemidlene skal følges (se pkt. 4.2 og preparatomtalen til nivolumab).

Sjeldne tilfeller av vanishing bile duct-syndrom er rapportert. Alle tilfeller har forekommet hos pasienter som har fått immunologiske sjekkpunkthemmere, enten før eller samtidig med kabozantinib-behandling.

Kabozantinib elimineres hovedsakelig via leveren. Nøye sikkerhetsovervåking av total sikkerhet anbefales hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se også pkt. 4.2 og 5.2). En høyere relativ andel pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) utviklet leverencefalopati med kabozantinib-behandling. Kabozantinib anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C, se pkt. 4.2).

Leverencefalopati

I HCC-studien (CELESTIAL) ble leverencefalopati rapportert hyppigere i kabozantinibarmen enn i placeboarmen. Kabozantinib har vært forbundet med diaré, oppkast, nedsatt appetitt og elektrolyttforstyrrelser. Hos HCC-pasienter med kompromittert lever kan disse ikke-hepatiske

effektene utgjøre faktorer for utviklingen av leverencefalopati. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på leverencefalopati.

Perforasjoner og fistler

Alvorlige GI perforasjoner og fistler, av og til fatale, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, peritonitt, divertikulitt eller appendisitt), tumorinfiltrasjon i GI-traktus eller komplikasjoner fra tidligere GI-kirurgi (spesielt i forbindelse med forsinket eller ufullstendig tilheling) bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib-behandling, og bør deretter observeres nøye for symptomer på perforasjoner og fistler, inkludert abscesser og sepsis. Vedvarende eller tilbakevendende diaré under behandling kan være en risikofaktor for utvikling av analfistler. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler GI-perforasjon eller fistler som ikke lar seg behandle adekvat.

Gastrointestinale (GI) sykdommer

Diaré, kvalme/oppkast, nedsatt appetitt og stomatitt/smerter i munnen var noen av de mest rapporterte GI-hendelsene (se pkt. 4.8). Rask behandling, inkludert støttebehandling med antiemetika, antidiarroika eller antacida, bør innføres for å hindre dehydrering, elektrolyttubalanse og vekttap. Behandlingsavbrudd eller dosereduksjon eller permanent seponering av kabozantinib bør vurderes ved vedvarende eller gjentatte signifikante GI-bivirkninger (se tabell 1).

Tromboemboliske bivirkninger

Venøs tromboembolisme, inkludert lungeemboli, og arteriell tromboembolisme, i noen tilfeller fatale, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har risiko for eller som tidligere har opplevd disse bivirkningene. I HCC-studien (CELESTIAL) ble det observert portvenetrombose med kabozantinib, inkludert ett fatalt tilfelle. Pasienter med tidligere infiltrasjon til portvene synes å ha høyere risiko for å utvikle portvenetrombose. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler akutt myokardinfarkt eller andre klinisk signifikante tromboemboliske komplikasjoner.

Blødning

Alvorlig blødning, i noen tilfeller fatal, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter som tidligere har hatt alvorlig blødningsepisode bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib. Kabozantinib bør ikke gis til pasienter som har eller risikerer alvorlig blødning. I HCC-studien (CELESTIAL) ble fatale blødningstilfeller rapportert med høyere forekomst med kabozantinib enn placebo. Predisponerende risikofaktorer for alvorlig blødning i den avanserte HCC-populasjonen kan omfatte tumorinfiltrasjon av store blodårer og tilstedeværelse av underliggende levercirrhose som resulterer i øsofagusvaricer, portal hypertensjon og trombocytopeni. CELESTIAL-studien ekskluderte pasienter som fikk samtidig behandling med antikoagulantia eller platehemmere. Pasienter med ubehandlede eller ufullstendig behandlede varicer med blødning eller høy risiko for blødning, ble også ekskludert fra denne studien. Studien med kabozantinib i kombinasjon med nivolumab til førstelinjebehandling av avansert RCC (CA2099ER) ekskluderte pasienter med antikoagulantia i terapeutiske doser.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med kabozantinib bør denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Trombocytopeni

I HCC-studien (CELESTIAL) og i DTC-studien (COSMIC-311), ble det rapportert trombocytopeni og redusert antall blodplater. Blodplatenivå bør overvåkes under behandling med kabozantinib, og dosen endres i henhold til alvorlighetsgrad av trombocytopeni (se tabell 1).

Komplikasjoner med sårheling

Komplikasjoner med sårheling har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Behandlingen med kabozantinib skal seponeres minst 28 dager før planlagt kirurgi, inkludert dentalkirurgi eller invasive tannbehandlinger, dersom det er mulig. Beslutningen om å gjenoppta behandling med kabozantinib etter kirurgi bør være basert på en klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter med sårhelingskomplikasjoner som krever medisinsk behandling.

Hypertensjon

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Blodtrykk bør være velkontrollert før oppstart av kabozantinib. Etter oppstart med kabozantinib skal blodtrykket overvåkes tidlig og regelmessig og behandles om nødvendig med egnet antihypertensiv behandling. Ved vedvarende hypertensjon, til tross for antihypertensiv behandling, bør kabozantinib-behandlingen midlertidig seponeres til blodtrykket er under kontroll, og deretter kan kabozantinib gjenopptas med en redusert dose. Kabozantinib bør seponeres ved alvorlig og vedvarende hypertensjon, til tross for antihypertensiv behandling og dosereduksjon av kabozantinib. Ved hypertensiv krise bør kabozantinib seponeres.

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. En munnhuleundersøkelse bør utføres før oppstart av kabozantinib og med jevne mellomrom under kabozantinib-behandling. Pasienten bør rådføres om rutiner for munnhygiene. Det bør være et opphold i kabozantinib-behandlingen i minst 28 dager før planlagt dentalkirurgi eller invasive tannbehandlinger, hvis mulig. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som får legemidler som er forbundet med ONJ, som f.eks. bisfosfonater. Kabozantinib skal seponeres hos pasienter som opplever ONJ.

Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom

Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Når PPES er alvorlig bør det vurderes å avbryte behandlingen med kabozantinib. Kabozantinib kan gjenopptas på en lavere dose når PPES har gått tilbake til grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Protein i urinen bør måles regelmessig under behandling med kabozantinib. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler nefrotisk syndrom.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Dette syndromet bør overveies hos enhver pasient som har flere symptomer, inkludert kramper, hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller endret psykisk funksjon. Behandling med kabozantinib bør seponeres hos pasienter med PRES.

Forlengelse av QT-intervall

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt forlenget QT-intervall, hos pasienter som tar antiarytmika eller hos pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom, bradykardi eller elektrolyttforstyrrelser. Ved bruk av kabozantinib bør det vurderes periodevis monitorering av EKG og elektrolytter (serumkalsium, -kalium og -magnesium).

Tyreoidea dysfunksjon

Det anbefales at det utføres laboratoriemåling av tyreoideafunksjonen ved baseline hos alle pasienter. Pasienter med eksisterende hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme bør behandles i henhold til vanlig medisinsk praksis før oppstart av behandling med kabozantinib. Alle pasienter bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på tyreoidea dysfunksjon under behandling med kabozantinib. Tyreoideafunksjonen bør overvåkes regelmessig under hele behandlingen med kabozantinib. Pasienter som utvikler tyreoidea dysfunksjon, bør behandles i henhold til vanlig medisinsk praksis.

Unormale biokjemiske laboratorietester

Kabozantinib har vært forbundet med økt forekomst av elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypo- og hyperkalemi, hypomagnesemi, hypokalsemi, hyponatremi). Hypokalsemi har blitt observert i forbindelse med behandling med kabozantinib med en hyppigere frekvens og/eller økt alvorlighetsgrad (inkludert grad 3 og 4) hos pasienter med skjoldbruskkjertelkreft sammenlignet med pasienter med andre krefttyper. Det anbefales å overvåke biokjemiske parametere ved behandling med kabozantinib og om nødvendig igangsette passende tilleggsbehandling i henhold til standard klinisk praksis. Tilfeller av leverencefalopati hos HCC-pasienter kan tilskrives utviklingen av elektrolyttforstyrrelser. Behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller permanent seponering av kabozantinib bør vurderes ved vedvarende eller gjentatte signifikante avvik (se tabell 1).

CYP3A4-induktorer og -hemmere

Kabozantinib er et substrat for CYP3A4. Samtidig bruk av kabozantinib med den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol førte til økt plasmaeksposering av kabozantinib. Bruk av kabozantinib med midler som er potente CYP3A4-hemmere bør gjøres med forsiktighet. Samtidig bruk av kabozantinib med den potente CYP3A4-induktoren rifampicin førte til redusert plasmaeksposering av kabozantinib. Kronisk bruk av midler som er potente CYP3A4-induktorer med kabozantinib bør derfor unngås (se pkt. 4.2 og 4.5).

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer ($IC_{50} = 7,0$ mikrom), men ikke et substrat, av P-glykoproteinets (P-gp) transport i et toveis assaysystem med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor muligens øke plasmakonsentrasjonen til substrater av P-gp som administreres samtidig. Pasienter bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, kolkisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) under behandling med kabozantinib (se pkt. 4.5).

MRP2-hemmere

Administrasjon av MRP2-hemmere kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av kabozantinib. Samtidig bruk av MRP2-hemmere (f.eks. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) bør derfor gjøres med forsiktighet (se pkt. 4.5).

Hjelpetoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på kabozantinib

CYP3A4-hemmere og -induktorer

Administrasjon av den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol (400 mg daglig i 27 dager) til friske forsøkspersoner, reduserte kabozantinib-clearance (med 29 %) og økte plasmaeksposeringen (AUC) etter en enkeltdose kabozantinib med 38 %. Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) med kabozantinib bør derfor gjøres med forsiktighet.

Administrasjon av den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig i 31 dager) til friske forsøkspersoner, økte kabozantinib-clearance (4,3 ganger) og reduserte plasmaeksposeringen (AUC)

etter en enkeltdose kabozantinib med 77 %. Samtidig kronisk bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturlegemidler som inneholder johannesurt [*Hypericum perforatum*]) med kabozantinib bør derfor unngås.

Legemidler som modifierer gastrisk pH

Samtidig bruk av protonpumpehemmeren (PPI) esomeprazol (40 mg daglig i 6 dager) med en enkeltdose på 100 mg kabozantinib til friske forsøkspersoner, hadde ingen klinisk signifikant effekt på plasmaeksposeringen (AUC) av kabozantinib. Ingen dosejustering er nødvendig når legemidler som påvirker gastrisk pH (dvs. PPI, H₂-reseptorantagonister og antacider) gis samtidig med kabozantinib.

MRP2-hemmere

In vitro-data viser at kabozantinib er et substrat for MRP2. Bruk av MRP2-hemmere kan derfor føre til økte plasmakonsentrasjoner av kabozantinib.

Gallesyrebindende legemidler

Gallesyrebindende legemidler, som for eksempel kolestyramin og kolesevelam (Cholestagel), kan interagere med kabozantinib og påvirke absorpsjonen (eller reabsorpsjonen) og potensielt resultere i redusert eksponering (se pkt. 5.2). Den kliniske betydningen av disse potensielle interaksjonene er ikke kjent.

Effekt av kabozantinib på andre legemidler

Effekten av kabozantinib på farmakokinetikken til hormonelle prevensjonsmidler er ikke undersøkt. Ettersom uendret prevensjonseffekt ikke kan garanteres, anbefales tillegg av prevensjon, som for eksempel en barrieremetode.

Effekten av kabozantinib på farmakokinetikken til warfarin er ikke undersøkt. En interaksjon med warfarin er mulig. Ved en slik kombinasjon bør INR-verdier overvåkes.

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer (IC₅₀ = 7,0 mikromol), men ikke et substrat, av P-gp-transport i et toveis assay-system med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor muligens øke plasmakonsentrasjonen til substrater av P-gp som administreres samtidig. Pasienter bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, kolkisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) mens de får kabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må rådes til å unngå graviditet under behandling med kabozantinib. Kvinnelige partnere til mannlige pasienter som tar kabozantinib må også unngå graviditet. Sikker prevensjon skal brukes av mannlige og kvinnelige pasienter og partnerne deres under behandling, og i minst fire måneder etter avsluttet behandling. Da orale prevensjonsmidler muligens ikke kan anses som sikker prevensjon, bør de brukes sammen med en annen metode, som for eksempel en barrieremetode (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det foreligger ingen studier på bruk av kabozantinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryo/føtale og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Kabozantinib skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med kabozantinib nødvendig.

Amming

Det er ukjent om kabozantinib og/eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensiell skade for barnet bør amming opphøre under behandling med kabozantinib, og i minst fire måneder etter avsluttet behandling.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker. Basert på prekliniske sikkerhetsfunn kan fertilitet hos menn og kvinner bli redusert ved behandling med kabozantinib (se pkt. 5.3). Både menn og kvinner bør anbefales å søke råd og vurdere oppbevaring av egg/sædceller før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kabozantinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som fatigue og svakhet har vært forbundet med kabozantinib. Forsiktighet bør derfor anbefales ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kabozantinib som monoterapi

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste alvorlige bivirkningene i RCC-populasjonen (forekomst $\geq 1\%$) er pneumoni, abdominalsmerter, diaré, kvalme, hypertensjon, embolisme, hyponatremi, lungeemboli, oppkast, dehydrering, fatigue, asteni, nedsatt appetitt, dyp venetrombose, svimmelhet, hypomagnesemi og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES).

De hyppigste bivirkningene av enhver grad (forekom hos minst 25 % av pasientene) i RCC-populasjonen inkluderer diaré, fatigue, kvalme, nedsatt appetitt, PPES, hypertensjon, vektnedgang, oppkast, dysgeusi, obstipasjon og økt ASAT. Hypertensjon ble sett oftere i den behandlingsnaive RCC-populasjonen (67 %) sammenlignet med RCC-pasienter etter tidligere VEGF-rettet behandling (37 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene i HCC-populasjonen (forekomst $\geq 1\%$) er leverencefalopati, asteni, fatigue, PPES, diaré, hyponatremi, oppkast, abdominalsmerter og trombocytopeni.

De hyppigste bivirkningene av enhver grad (forekom hos minst 25 % av pasientene) i HCC-populasjonen inkluderer diaré, nedsatt appetitt, PPES, fatigue, kvalme, hypertensjon og oppkast.

De vanligste alvorlige bivirkningene i DTC-populasjonen (forekomst $\geq 1\%$) er diaré, pleuraeffusjon, pneumoni, lungeemboli, hypertensjon, anemi, dyp venetrombose, hypokalsemi, kjeveosteonekrose, smerter, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, oppkast og nedsatt nyrefunksjon.

De hyppigste bivirkningene av enhver grad (forekom hos minst 25 % av pasientene) i DTC-populasjonen inkluderer diaré, PPES, hypertensjon, fatigue, redusert appetitt, kvalme, økt alaninaminotransferase (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT) og hypokalsemi.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i det samlede datasettet for pasienter behandlet med kabozantinib som monoterapi ved RCC, HCC og DTC (n = 1128) eller rapporterte bivirkninger etter markedsføring, er listet opp i tabell 2. Bivirkningene er listet opp i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategorier. Frekvenser er basert på alle alvorlighetsgrader og definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger (ADR) rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring hos pasienter behandlet med kabozantinib som monoterapi

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Abscess, pneumoni

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	anemi, trombocytopeni
Vanlige	nøytropeni, lymfopeni
Endokrine sykdommer	
Svært vanlige	hypotyreoidisme*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	reduisert appetitt, hypomagnesemi, hypokalemi, hypoalbuminemi
Vanlige	dehydrering, hypofosfatemi, hyponatremi, hypokalsemi, hyperkalemi, hyperbilirubinemi, hyperglykemi, hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	dysgeusi, hodepine, svimmelhet
Vanlige	perifer nevropati ^a
Mindre vanlige	kramper, cerebrovaskulær hendelse, posterior reversibelt encefalopati-syndrom
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	akutt myokardinfarkt
Karsykdommer	
Svært vanlige	hypertensjon, blødning ^{b*}
Vanlige	venetrombose ^c
Mindre vanlige	hypertensiv krise, arterietrombose, arteriell embolisme
Ikke kjent	aneurismer og arteriedisseksjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	dysfoni, dyspné, hoste
Vanlige	Lungeemboli
Mindre vanlige	Pneumothorax
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré*, kvalme, oppkast, stomatitt, forstoppelse, abdominalsmerte, dyspepsi
Vanlige	gastrointestinal perforasjon*, pankreatitt, fistler*, gastroøsofageal reflukssykdom, hemoroider, munnsmerter, munntørhet, dysfagi
Mindre vanlige	Glossodyn
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	hepatisk encefalopati*
Mindre vanlige	kolestatisk hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, utslett
Vanlige	kløe, alopeci, tørr hud, akneiform dermatitt, endret hårfarge, hyperkeratose, erytem
Ikke kjent	Hudvaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	smerte i ekstremitet
Vanlige	muskelspasme, artralgi
Mindre vanlige	osteonekrose i kjeven
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Proteinuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	fatigue, mukositt, asteni, perifert ødem
Undersøkelser^d	
Svært vanlige	reduisert vekt, økt ALAT i serum, økt ASAT
Vanlige	økt ALP i blod, økt GGT, økt kreatinin, økt amylase, økt lipase, økt kolesterol, økte triglyserider

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige	Sårkomplikasjoner ^e

* Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for videre karakterisering

^a Inkludert polyneuropati, perifer nevropati er hovedsakelig sensorisk

^b Inkludert neseblødning (epistakse) som den vanligst rapporterte bivirkningen

^c Alle venetromboser, inkludert dyp venetrombose

^d Basert på rapporterte bivirkninger

^e Nedsatt sårheling, snittlinjekomplikasjoner og sår som åpner seg

Kabozantinib i kombinasjon med nivolumab som førstelinjehandling ved avansert RCC

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Se preparatomtalen for nivolumab før behandlingsstart når kabozantinib administreres i kombinasjon med nivolumab. Se preparatomtalen for nivolumab for ytterligere informasjon om sikkerhetsprofilen for nivolumab monoterapi.

I et datasett for kabozantinib 40 mg én gang daglig i kombinasjon med nivolumab 240 mg annenhver uke ved RCC (n=320) med en minimum oppfølging på 16 måneder var de hyppigste bivirkningene (forekomst ≥ 1 %) diaré, pneumonitt, lungeemboli, pneumoni, hyponatremi, feber, binyreinsuffisiens, oppkast, dehydrering.

De vanligste bivirkningene (≥ 25 %) var diaré, fatigue, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, stomatitt, muskel-skjelettsmerter, hypertensjon, utslett, hypotyreoidisme, redusert appetitt, kvalme, abdominalsmerter. Flertallet av bivirkningene var lette til moderate (grad 1 eller 2).

Bivirkningstabell

Bivirkninger identifisert i den kliniske studien av kabozantinib i kombinasjon med nivolumab er listet opp i tabell 3, i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategorier. Frekvenser er basert på alle alvorlighetsgrader og definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger med kabozantinib i kombinasjon med nivolumab

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	øvre luftveisinfeksjon
Vanlige	Pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)
Mindre vanlige	infusjonsrelatert overfølsomhetsreaksjon
Endokrine sykdommer	
Svært vanlige	hypotyreoidisme, hypertyreoidisme
Vanlige	Binyreinsuffisiens
Mindre vanlige	hypofysitt, tyreoiditt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	nedsatt appetitt
Vanlige	Dehydrering
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	dysgeusi, svimmelhet, hodepine
Vanlige	perifer nevropati
Mindre vanlige	autoimmun encefalitt, Guillain-Barré syndrom, myastenisk syndrom
Sykdommer i øre og labyrint	

Vanlige	Tinnitus
Øyesykdommer	
Vanlige	tørre øyne, tåkesyn
Mindre vanlige	Uveitt
Hjertesykdommer	
Vanlige	atrieflimmer, takykardi
Mindre vanlige	Myokarditt
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hypertensjon
Vanlige	trombose ^a
Mindre vanlige	arteriell embolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	dysfoni, dyspné, hoste
Vanlige	pneumonitt, lungeemboli, epistakse, pleuraeffusjon
Mindre vanlige	Pneumothorax
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, stomatitt, abdominalsmerter, dyspepsi
Vanlige	kolitt, gastritt, oral smerte, munntørrehet, hemoroider
Mindre vanlige	pankreatitt, tynntarmsperforering ^b , glossodyn
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Hepatitt
Ikke kjent	vanishing bile duct-syndrom ^c
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, utslett ^d , kløe
Vanlige	alopesi, tørr hud, erytem, hårfargeendring
Mindre vanlige	psoriasis, urtikaria
Ikke kjent	Hudvaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	muskelskjelettsmerter ^e , artralgi, muskelspasmer
Vanlige	Artritt
Mindre vanlige	myopati, osteonekrose i kjeven, fistel
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært vanlige	Proteinuri
Vanlige	nyresvikt, akutt nyreskade
Mindre vanlige	Nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	fatigue, pyreksi, ødem
Vanlige	smerter, brystsmerter
Undersøkelser^f	
Svært vanlige	økt ALAT, økt ASAT, hypofosfatemi, hypokalsemi, hypomagnesemi, hyponatremi, hyperglykemi, lymfopeni, økt alkalisk fosfatase, økt lipase, økt amylase, trombocytopeni, økt kreatinin, anemi, leukopeni, hyperkalemi, nøytropeni, hyperkalsemi, hypoglykemi, hypokalemi, økt total bilirubin, hypermagnesemi, hypernatremi, vekttap
Vanlige	økt blodkolesterol, hypertriglyseridemi

Bivirkningsfrekvensene presentert i tabell 3 kan ikke fullt ut tillegges kabozantinib alene, men kan inneholde bidrag fra underliggende sykdom eller fra nivolumab brukt i en kombinasjon.

^a Trombose er en sammensatt betegnelse som inkluderer portalvenetrombose, lungevenetrombose, lungetrombose, aortatrombose, arterietrombose, dyp venetrombose, bekkenvenetrombose, vena cava trombose, venøs trombose, venøs trombose i armer/ben

- b Dødsfall har vært rapportert
- c Med tidligere eller samtidig eksponering for immunologiske sjekkpunkthemmere
- d Utslett er en sammensatt betegnelse som inkluderer dermatitt, akneiform dermatitt, bulløs dermatitt, eksfolierende utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, makulært utslett, makulopapuløst utslett, , papuløst utslett, kløende utslett og medisinsutslett
- e Muskelskjelettsmerter er en sammensatt betegnelse som inkluderer rygg smerter, bensmerter, brystmerter fra muskel og skjelett, muskelskjelettubehag, myalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremitetene, smerter i ryggraden
- f Frekvensene for laboratorietermene reflekterer andelen pasienter som opplevde en forverring av laboratoriemålinger fra baseline, med unntak av vektøkning, økt blodkolesterol og hypertriglyseridemi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data for følgende bivirkninger er basert på pasienter som fikk CABOMETYX 60 mg oralt én gang daglig som monoterapi i de pivotale studiene på RCC etter tidligere VEGF-rettet behandling og ved ubehandlet RCC, ved HCC etter tidligere systemisk behandling og ved DTC hos pasienter som er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod (RAI) og har progrediert under eller etter tidligere systemisk behandling eller hos pasienter som fikk CABOMETYX 40 mg oralt én gang daglig i kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling av RCC (pkt. 5.1).

Gastrointestinal (GI) perforasjon (se pkt. 4.4)

I studien på RCC etter tidligere VEGF-rettet behandling (METEOR) ble GI-perforasjoner rapportert hos 0,9 % (3/331) av RCC-pasientene behandlet med kabozantinib. Bivirkninger var av grad 2 eller 3. Median tid til symptomstart var 10,0 uker.

I studien med tidligere ubehandlet RCC (CABOSUN) ble GI-perforasjoner rapportert hos 2,6 % (2/78) av pasientene behandlet med kabozantinib. Bivirkninger var av grad 4 og 5.

I HCC-studien (CELESTIAL) ble GI-perforasjoner rapportert hos 0,9 % av kabozantinib-behandlede pasienter (4/467). Alle hendelser var av grad 3 eller 4. Median tid til symptomstart var 5,9 uker.

I DTC-studien (COSMIC-311) ble GI-perforasjoner av grad 4 rapportert hos en pasient (0,6 %) av kabozantinib-behandlede pasienter, og forekom etter 14 uker med behandling.

I kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling av avansert RCC (CA2099ER) var forekomsten av GI-perforasjoner 1,3 % (4/320) av de behandlede pasienter. Én hendelse var grad 3, to hendelser var grad 4 og én hendelse var grad 5 (fatal).

Tilfeller av fatale perforasjoner har oppstått i den kliniske studien med kabozantinib.

Leverencefalopati (se pkt. 4.4)

I HCC-studien (CELESTIAL) ble leverencefalopati (leverencefalopati, encefalopati, hyperammonemisk encefalopati) rapportert hos 5,6 % av kabozantinib-behandlede pasienter (26/467); tilfeller av grad 3-4 hos 2,8 % og ett tilfelle (0,2 %) av grad 5. Median tid til symptomstart var 5,9 uker. Ingen tilfeller av leverencefalopati ble rapportert i RCC-studiene (METEOR, CABOSUN og CA2099ER) og i DTC-studien (COSMIC-311).

Diaré (se pkt. 4.4)

I studien på RCC etter tidligere VEGF-måltrettet behandling (METEOR) ble diaré rapportert hos 74 % av RCC-pasientene behandlet med kabozantinib (245/331); tilfeller av grad 3-4 hos 11 %. Median tid til symptomstart var 4,9 uker.

I studien med tidligere ubehandlet RCC (CABOSUN) ble diaré rapportert hos 73 % av pasientene behandlet med kabozantinib (57/78); tilfeller av grad 3-4 hos 10 %.

I HCC-studien (CELESTIAL) ble diaré rapportert hos 54 % av pasientene behandlet med kabozantinib (251/467); tilfeller av grad 3-4 hos 9,9 %. Median tid til symptomstart for alle tilfeller var 4,1 uker.

Diaré førte til doseendringer, behandlingsavbrudd og seponering hos henholdsvis 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) og 5/467 (1 %) av forsøkspersonene.

I DTC-studien (COSMIC-311) ble diaré rapportert hos 62 % av pasientene behandlet med kabozantinib (105/170); tilfeller av grad 3-4 hos 7,6 %. Diaré førte til dosereduksjon og behandlingsavbrudd hos henholdsvis 24/170 (14 %) og 36/170 (21 %) av forsøkspersonene.

I kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling av avansert RCC (CA2099ER) ble forekomsten av diaré rapportert hos 64,7 % (207/320) av de behandlede pasientene, grad 3-4 hendelser hos 8,4 % (27/320). Median tid til symptomstart for alle tilfeller var 12,9 uker. Forsinket dose eller reduksjon forekom hos 26,3 % (84/320) og seponering hos 2,2 % (7/320) av pasientene med diaré.

Fistler (se pkt. 4.4)

I studien på RCC etter tidligere VEGF-rettet behandling (METEOR) ble fistler rapportert hos 1,2 % (4/331) av pasientene behandlet med kabozantinib, og inkluderte analfistler hos 0,6 % (2/331) av de behandlede pasientene. Én bivirkning var av grad 3, resten var av grad 2. Median tid til symptomstart var 30,3 uker.

I studien med tidligere ubehandlet RCC (CABOSUN) ble det ikke rapportert noen tilfeller av fistler. I HCC-studien (CELESTIAL) ble fistler rapportert hos 1,5 % (7/467) av HCC-pasientene. Median tid til symptomstart var 14 uker.

I DTC-studien (COSMIC-311) ble det rapportert 1,8 % (3/170) tilfeller av fistler (to tilfeller av analfistel og en faryngeal fistel) hos pasienter behandlet med kabozantinib.

I kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling av avansert RCC (CA2099ER) ble forekomsten av fistler rapportert hos 0,9 % (3/320) av de behandlede pasientene, og alvorlighetsgraden var grad 1. Fatale fistler har oppstått i den kliniske studien med kabozantinib.

Blødning (se pkt. 4.4)

I studien på RCC etter tidligere VEGF-rettet behandling (METEOR) var forekomsten av alvorlige blødningshendelser (grad ≥ 3) 2,1 % (7/331) hos RCC-pasienter behandlet med kabozantinib. Median tid til symptomstart var 20,9 uker.

I studien med tidligere ubehandlet RCC (CABOSUN) var forekomsten av alvorlige blødningshendelser (grad ≥ 3) 5,1 % (4/78) hos RCC-pasienter behandlet med kabozantinib

I HCC-studien (CELESTIAL) var forekomsten av alvorlige blødningshendelser (grad ≥ 3) 7,3 % hos pasienter behandlet med kabozantinib (34/467). Median tid til symptomstart var 9,1 uker.

I kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling av avansert RCC (CA2099ER) var forekomsten av $\geq$ grad 3 blødninger 1,9 % (6/320) hos de behandlede pasientene.

I DTC-studien (COSMIC-311) var forekomsten av alvorlige blødningshendelser (grad ≥ 3) 2,4 % hos pasienter behandlet med kabozantinib (4/170). Median tid til symptomstart var 80,5 dager.

Fatale blødninger har oppstått i den kliniske studien med kabozantinib.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) (se pkt. 4.4)

Ingen tilfeller av PRES ble rapportert i METEOR-, CABOSUN-, CA2099ER- eller CELESTIAL-studiene, men PRES er rapportert hos en pasient i DTC-studien (COSMIC-311) og sjelden i andre kliniske studier (hos 2/4872 forsøkspersoner, 0,04 %).

Økte leverenzymer når kabozantinib kombineres med nivolumab ved RCC

I en klinisk studie hos tidligere ubehandlede pasienter med RCC som fikk kabozantinib i kombinasjon med nivolumab ble det observert en høyere forekomst av økt ALAT (10,1 %) og økt ASAT (8,2 %) av grad 3 og grad 4 sammenlignet med kabozantinib som monoterapi hos pasienter med avansert RCC (ALAT økt med 3,6 % og ASAT økt med 3,3 % i METEOR-studien). Median tid til første hendelse med økt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 var 10,1 uker (variasjon: 2 til 106,6 uker, n=85). Hos pasienter med økt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 avtok de økte verdiene til grad 0-1 hos 91 %, og median tid til bedring var 2,29 uker (variasjon: 0,4 til 108,1 uker).

Blant de 45 pasientene med økt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 som ble reintrodusert for enten kabozantinib (n=10) eller nivolumab (n=10) administrert enkeltvis eller sammen (n=25), ble det observert tilbakefall til grad ≥ 2 av økt ALAT eller ASAT hos 4 pasienter som fikk kabozantinib, 3 pasienter som fikk nivolumab, og 8 pasienter som fikk både kabozantinib og nivolumab.

Hypotyreoidisme

I studien på RCC etter tidligere VEGF-måltrettet behandling (METEOR) var forekomsten av hypotyreoidisme 21 % (68/331).

I studien med tidligere ubehandlet RCC (CABOSUN) var forekomsten av hypothyreoidisme 23 % (18/78) hos RCC-pasienter behandlet med kabozantinib.

I HCC-studien (CELESTIAL) var forekomsten av hypothyreoidisme 8,1 % (38/467) hos pasienter behandlet med kabozantinib og forekomsten av grad 3-hendelser var 0,4 % (2/467).

I DTC-studien (COSMIC-311) var forekomsten av hypothyreoidisme 2,4 % (4/170), alle av grad 1-2, og ingen krevde endring av behandling.

I kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling av avansert RCC (CA2099ER) var forekomsten av hypothyreoidisme 35,6 % (114/320) hos de behandlede pasientene.

Pediatrisk populasjon (se pkt. 5.1)

I studien ADVL1211, en begrenset doseeskaleringsstudie av kabozantinib hos barn og ungdom med tilbakevendende eller refraktære solide tumorer, inkludert CNS-tumorer, ble følgende hendelser: økt aspartat-aminotransferase (ASAT) (svært vanlige, 76,9 %), økt alanin-aminotransferase (ALAT) (svært vanlige, 71,8 %), redusert lymfocytall (svært vanlige, 48,7 %), redusert nøytrofiltall (svært vanlige, 35,9 %) og økt lipase (svært vanlige, 33,3 %) sett med en høyere frekvens på tvers av alle doseringsgrupper, inkludert i sikkerhetspopulasjonen (N = 39), sammenlignet med voksne. Den økte forekomsten for disse foretrukne begrepene angår alle grader, inkludert grad 3/4, for disse bivirkningene. De bivirkningene som er rapportert er kvalitativt samsvarende med den anerkjente sikkerhetsprofilen til kabozantinib i voksne populasjoner. Likevel, det begrensede antallet pasienter utelukker en konkluderende vurdering av trender og frekvenser og videre sammenligning med den vedtatte sikkerhetsprofilen til kabozantinib.

I studien ADVL1622 av kabozantinib hos barn og unge voksne med følgende solide tumor-strata: Ewings sarkom, rhabdomyosarkom, ikke-rhabdomyosarkom bløtvevssarkom (NRSTS), osteosarkom, Wilms tumor og andre sjeldne solide tumorer (ikke-statistisk kohort), var sikkerhetsprofilen hos barn og unge voksne behandlet med kabozantinib i alle strata sammenlignbare med det som ble sett hos voksne behandlet med kabozantinib.

Utvidelser av vekstplater er sett hos barn med åpne vekstplater når de behandles med kabozantinib.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdose av kabozantinib, og mulige symptomer på overdosering har ikke blitt fastslått.

Ved mistenkt overdosering skal behandling med kabozantinib stoppes og støttebehandling igangsettes. Kliniske metabolske laboratorieparametere bør måles minst en gang ukentlig, eller det som anses som klinisk hensiktsmessig, for å vurdere mulige endringer. Bivirkninger forbundet med overdosering skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01EX07

Virkningsmekanisme

Kabozantinib er et lite molekyl som hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk benremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib ble vurdert for sin hemmende aktivitet mot en rekke kinaser, og ble identifisert som en hemmer av reseptorene MET (hepatocyt vevstfaktor-reseptorprotein) og VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkludert GAS6-reseptoren (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, stamcellefaktorreseptoren (KIT), TRKB, FMS-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3) og TIE-2.

Farmakodynamiske effekter

Kabozantinib viste doseavhengig hemming av tumorvekst, tumorregresjon og/eller hemmet metastase i flere prekliniske tumormodeller.

Kardial elektrofysiologi

En økning fra baseline i korrigert QT-intervall av Fridericia (QTcF) på 10–15 ms på dag 29 (men ikke på dag 1) etter oppstart av kabozantinib-behandling (ved en dose på 140 mg én gang daglig), ble observert i en kontrollert klinisk studie hos pasienter med medullær skjoldbruskkjertelkreft. Dette ble ikke forbundet med endringer av hjertekurvemorfologi eller nye rytmer. Ingen av personene behandlet med kabozantinib i denne studien eller RCC- eller HCC-studiene (ved en dose på 60 mg) hadde en bekreftet QTcF > 500 ms.

Klinisk effekt og sikkerhet

Nyrecellekarsinom

Randomisert studie hos RCC-pasienter som tidligere har fått vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling (METEOR)

Sikkerhet og effekt av CABOMETYX til behandling av nyrecellekarsinom etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling ble vurdert i en randomisert, åpen, fase 3-multisenterstudie (METEOR). Pasienter (N = 658) med avansert klarcellet RCC, som tidligere var behandlet med minst én VEGF-reseptortyrosinkinasehemmer (VEGFR TKI), ble randomisert (1:1) til å få kabozantinib (N = 330) eller everolimus (N = 328). Pasientene kunne tidligere ha fått andre behandlinger, inkludert cytokiner, og antistoffer rettet mot VEGF, programmert celledød protein 1 (PD-1)-reseptoren, eller dens ligander. Pasienter med behandlede hjernemetastaser var tillatt. Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble evaluert ved bruk av en blindet uavhengig radiologisk undersøkelseskomité, og primæranalysen ble utført på de første 375 randomiserte pasientene. Sekundære endepunkter for effekt var objektiv responsrate (ORR) og total overlevelse (OS). Tumorevalueringer ble utført hver 8. uke i de første 12 ukene, deretter hver 12. uke.

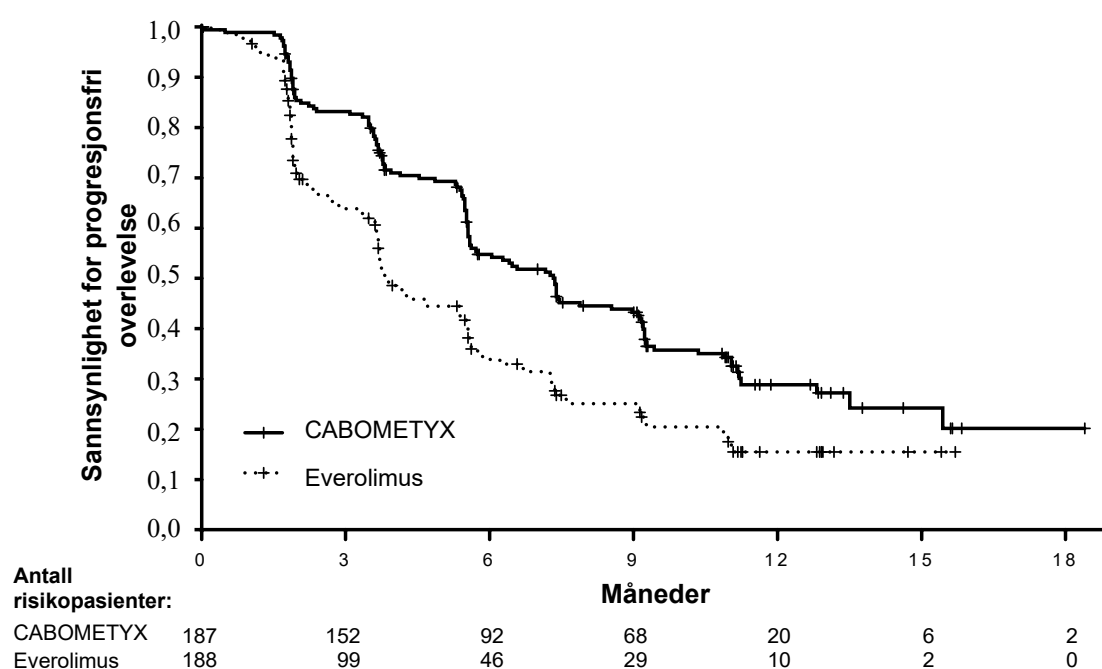
Demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline var tilsvarende mellom kabozantinib- og everolimusgruppen. Flesteparten av pasientene var menn (75 %), med en median alder på 62 år. Syttién prosent (71 %) fikk kun én tidligere VEGFR TKI, 41 % av pasienter fikk sunitinib som deres eneste tidligere VEGFR TKI. Ifølge kriteriene fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center for prognostisk risikokategori, var 46 % gunstige (0 risikofaktorer), 42 % var middels (1 risikofaktor), og 13 % var dårlige (2 eller 3 risikofaktorer). Femtifire prosent (54 %) av pasientene hadde tre eller flere organer med metastatisk sykdom, inkludert lunge (63 %), lymfeknuter (62 %), lever (29 %) og ben (22 %). Median behandlingsvarighet var 7,6 måneder (område 0,3–20,5) for pasienter som fikk kabozantinib og 4,4 måneder (område 0,21–18,9) for pasienter som fikk everolimus.

En statistisk signifikant forbedring av PFS ble påvist for kabozantinib sammenlignet med everolimus (figur 1 og tabell 4). En planlagt interim OS-analyse ble utført på tidspunktet for PFS-analysen, og nådde ikke interimgrensen for statistisk signifikans (202 tilfeller, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). I en påfølgende ikke-planlagt interim analyse av OS, ble en statistisk signifikant forbedring påvist for pasienter randomisert til kabozantinib sammenlignet med everolimus (320 tilfeller, median 21,4 måneder vs. 16,5 måneder; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; figur 2). Tilsvarende resultater for OS ble sett med en oppfølgingsanalyse (deskriptiv) ved 430 tilfeller.

Eksplorative analyser av PFS og OS hos «intention-to-treat» (ITT)-populasjonen har også vist konsekvente resultater i favør av kabozantinib sammenlignet med everolimus på tvers av ulike undergrupper etter alder (< 65 vs. ≥ 65), kjønn, MSKCC-risikogruppe (gunstig, middels, dårlig), ECOG-funksjonsstatus (0 vs. 1), tid fra diagnostisering til randomisering (< 1 år vs. ≥ 1 år), MET-tumorstatus (høy vs. lav vs. ukjent), benmetastaser (fraværende vs. tilstedeværende), viscerale metastaser (fraværende vs. tilstedeværende), viscerale metastaser og benmetastaser (fraværende vs. tilstedeværende), antall tidligere VEGFR-TKI-behandlinger (1 vs. ≥ 2), varighet av første VEGFR-TKI-behandling (≤ 6 måneder vs. > 6 måneder).

Objektiv responsrate (ORR)-resultater er oppsummert i tabell 5.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse fra uavhengig radiologisk undersøkelseskommité hos pasienter med RCC etter tidligere vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-rettet behandling (første 375 randomiserte pasienter) (METEOR)

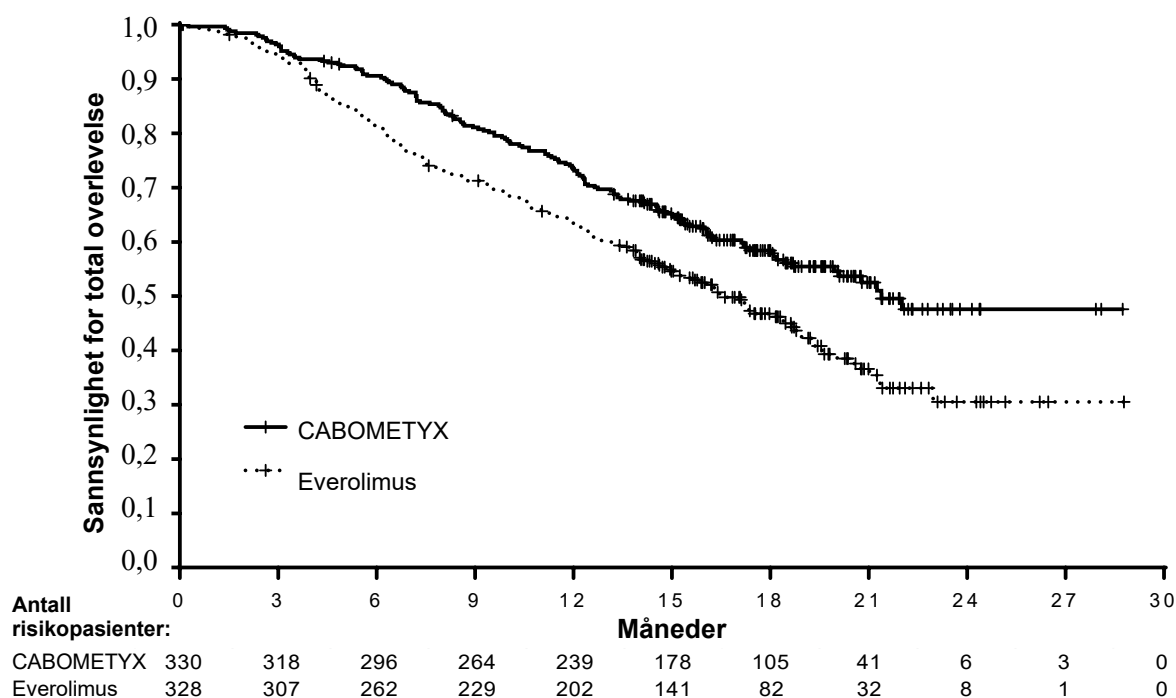


Tabell 4: Sammendrag av PFS-funn fra uavhengig radiologisk undersøkelseskommité hos pasienter med RCC etter tidligere vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-rettet behandling (METEOR)

Endepunkt	Primær PFS-analysepopulasjon		ITT-populasjon	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Median PFS (95 % KI), måneder	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-verdi ¹	0,58 (0,45, 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p < 0,0001	

¹ stratifisert log-rank test

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse hos pasienter med RCC etter tidligere vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-rettet behandling (METEOR)



Tabell 5: Sammendrag av resultater for objektiv responsrate (ORR) iht. uavhengig radiologisk undersøkelseskommité (IRC) og utprøvergjenomgang hos pasienter med RCC etter tidligere vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-rettet behandling

Endepunkt	Primæranalyse av ORR hos ITT-populasjon (IRC)		ORR iht. utprøvergjenomgang hos ITT-populasjon	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (kun partielle responser) (95 % KI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-verdi ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Partiell respons	17 %	3 %	24 %	4 %
Median tid til første respons, måneder (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)
Stabil sykdom som beste respons	65 %	62 %	63 %	63 %
Progressiv sykdom som beste respons	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ chi-kvadrattest

Randomisert studie hos pasienter med tidligere ubehandlet nyrecellekarsinom (CABOSUN)

Sikkerhet og effekt av CABOMETYX til behandling av tidligere ubehandlet nyrecellekarsinom ble vurdert i en randomisert, åpen multisenterstudie (CABOSUN). Pasienter (N = 157) med tidligere ubehandlet lokalavansert eller metastatisk klarcellet RCC ble randomisert (1:1) til å få kabozantinib (N = 79) eller sunitinib (N = 78). Pasientene måtte ha sykdom med intermediaær eller dårlig prognose som definert etter prognosegruppene til International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC).

Pasientene ble stratifisert etter IMDC-prognosegruppe og tilstedeværelse av skjelettmetastaser (ja/nei). Omtrent 75 % av pasientene hadde en nefrektomi forut for behandlingsstart.

For sykdom med intermediær prognose var én eller to av følgende risikofaktorer til stede, mens det ved dårlig prognose var tre eller flere faktorer til stede: tid fra RCC-diagnose til systemisk behandling < 1 år, Hgb < LLN, korrigert kalsium > ULN, KPS < 80 %, nøytrofilverdi > ULN og blodplateverdi > ULN.

Det primære endepunktet var PFS. Sekundære effektendepunkter var objektiv responsrate (ORR) og total overlevelse (OS). Tumorevalueringer ble utført hver 12. uke.

Demografi og sykdomsegenskaper ved baseline var lignende mellom kabozantinib- og sunitinibgruppen. Flesteparten av pasientene var menn (78 %), med en median alder på 62 år. Pasientdistribusjon etter IMDC-prognosegrupper var 81 % intermediær (1-2 risikofaktorer) og 19 % dårlig (≥ 3 risikofaktorer). De fleste pasientene hadde ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1. 13 % hadde ECOG-funksjonsstatus på 2. 36 % av pasientene hadde skjelettmetastaser.

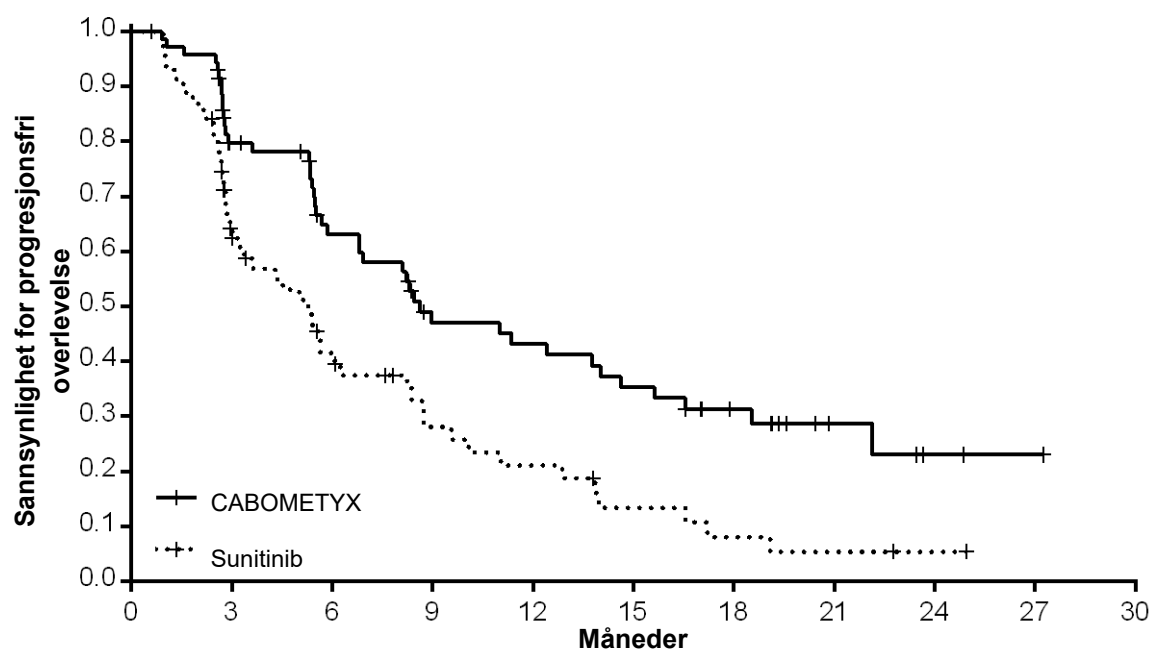
En statistisk signifikant forbedring av PFS ble påvist for kabozantinib sammenlignet med sunitinib (figur 3 og tabell 6) ved retrospektiv vurdering av en blindet uavhengig radiologisk undersøkelseskomité (IRC). Resultatene fra den utprøverbestemte analysen og den IRC-bestemte analysen var sammenfallende.

Pasienter med både positiv og negativ MET-status viste en gunstig effekt av kabozantinib sammenlignet med sunitinib. Pasienter med positiv MET-status hadde høyere aktivitet sammenlignet med pasienter med negativ MET-status (HR = 0,32 (0,16, 0,63) mot 0,67 (0,37, 1,23)).

Behandling med kabozantinib var forbundet med en trend for lengre overlevelse sammenlignet med sunitinib (tabell 6). Studien hadde ikke statistisk styrke til OS-analysen og dataene er umodne.

Objektiv responsrate (ORR)-resultater er oppsummert i tabell 6.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse fra IRC hos behandlingsnaive pasienter med RCC



Antall risikopasienter:

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

Tabell 6: Effekresultater hos behandlingsnaive pasienter med RCC (ITT-populasjon, CABOSUN)

^a i henhold til EU-sensurering

^b Stratifiseringsfaktorer i henhold til IxRS omfatter IMDC-prognosekategorier (intermediær prognose, dårlig prognose og skjelettmetastase (ja, nei))

^c Estimert ved å bruke Cox proporsjonal hasardmodell justert med stratifiseringsfaktorer i henhold til IxRS. Hasard ratio < 1 indikerer progresjonsfri overlevelse i favør av kabozantinib

Randomisert fase 3-studie med kabozantinib i kombinasjon med nivolumab vs. sunitinib (CA2099ER)

Sikkerhet og effekt av 40 mg kabozantinib administrert oralt daglig i kombinasjon med 240 mg nivolumab gitt intravenøst annenhver uke som førstelinjebehandling av avansert/metastatisk RCC ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA2099ER). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med avansert eller metastatisk RCC med en klarcellekomponent, Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq$ 70 % og målbar sykdom ifølge RECIST v1.1 uavhengig av PD-L1-status eller IMDC-risikogruppe. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller andre medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon, pasienter som tidligere var behandlet med et anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller anti-CTLA-4-antistoff, dårlig kontrollert hypertensjon tross antihypertensiv behandling, aktive hjernemetastaser og ukontrollert binyreinsuffisiens. Pasientene ble stratifisert etter IMDC-prognostisk skår, PD-L1 tumorekspresjon og region.

Totalt 651 pasienter ble randomisert til å få enten 40 mg kabozantinib oralt én gang daglig i kombinasjon med 240 mg nivolumab (n = 323) administrert intravenøst annenhver uke eller 50 mg sunitinib daglig (n = 328) administrert oralt i 4 uker etterfulgt av 2 uker uten. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet med administrering av nivolumab i opptil 24 måneder. Behandling utover initial utprøverevaluert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt i henhold til utprøvers vurdering dersom pasienten hadde en klinisk nytte og tolererte studielegemidlet. Første tumorevaluering etter baseline ble foretatt 12 uker ($\pm$ 7 dager) etter randomisering. Påfølgende tumorevalueringer skjedde hver 6. uke ($\pm$ 7 dager) fram til uke 60, så hver 12. uke ($\pm$ 14 dager) til radiologisk progresjon bekreftet ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR). Det primære

effektendepunktet var PFS, som bestemt ved BICR. Ytterligere effektpunkter inkluderte OS og ORR som sekundære nøkkelpunkter.

Karakteristika ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Medianalderen var 61 år (variasjon: 28-90) med 38,4 % ≥ 65 år og 9,5 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var menn (73,9 %) og hvite (81,9 %). Åtte prosent av pasientene var asiater, 23,2 % og 76,5 % av pasientene hadde en KPS ved baseline på henholdsvis 70 til 80 % og 90 til 100 %. Pasientfordelingen etter IMDC risikokategorier var 22,6 % lav risiko, 57,6 % intermediær og 19,7 % høy. For tumor PD-L1-ekspressjon hadde 72,5 % av pasientene PD-L1-ekspressjon på < 1 % eller ubestemt, og 24,9 % av pasientene hadde PD-L1-ekspressjon på ≥ 1 %. 11,5 % av pasientene hadde tumorer med sarkomatoide egenskaper. Median behandlingsvarighet var 14,26 måneder (variasjon: 0,2-27,3 måneder) hos pasienter behandlet med kabozantinib med nivolumab og 9,23 måneder (variasjon: 0,8-27,6 måneder) hos pasienter behandlet med sunitinib.

Studien viste en statistisk signifikant fordel i PFS, OS og ORR hos pasienter randomisert til kabozantinib i kombinasjon med nivolumab sammenlignet med sunitinib. Effektsresultater fra primæranalysen (minimum oppfølging 10,6 måneder, median oppfølging 18,1 måneder) er vist i tabell 7.

Tabell 7: Effektsresultater (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
PFS etter BICR		
Hendelser	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Hasard ratio ^a	0,51	
95 % KI	(0,41, 0,64)	
p-verdi ^{b, c}	$< 0,0001$	
Median (95 % KI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
OS		
Hendelser	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Hasard ratio ^a	0,60	
98,89 % KI	(0,40, 0,89)	
p-verdi ^{b, c, e}	0,0010	
Median (95 % KI)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
ORR etter BICR (CR + PR)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % KI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-verdi ^h	$< 0,0001$	
Komplett respons (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Delvis respons (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabil sykdom (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Median varighet av respons^d		
Måneder (variasjon)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Stratifisert Cox proporsjonal hasard modell. Hasard ratio er nivolumab og kabozantinib over sunitinib.

^b 2-sidige p-verdier fra stratifisert regulær log-rank test.

^c Log-rank test stratifisert ved IMDC-prognostisk risikoskår (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tumorekspressjon (≥ 1 % versus < 1 % eller ubestemt) og region (USA/Canada/Vest-Europa/Nord-Europa, Resten av verden) som angitt i IRT.

^d Basert på Kaplan-Meier estimerer.

^e Grense for statistisk signifikans p-verdi < 0,0111.

^f KI basert på Clopper and Pearson-metoden.

^g Stratajustert forskjell i objektiv responsrate (nivolumab + kabozantinib - sunitinib) basert på DerSimonian and Laird.

^h 2-sidig p-verdi fra CMH-test.

NE = ikke estimerbart

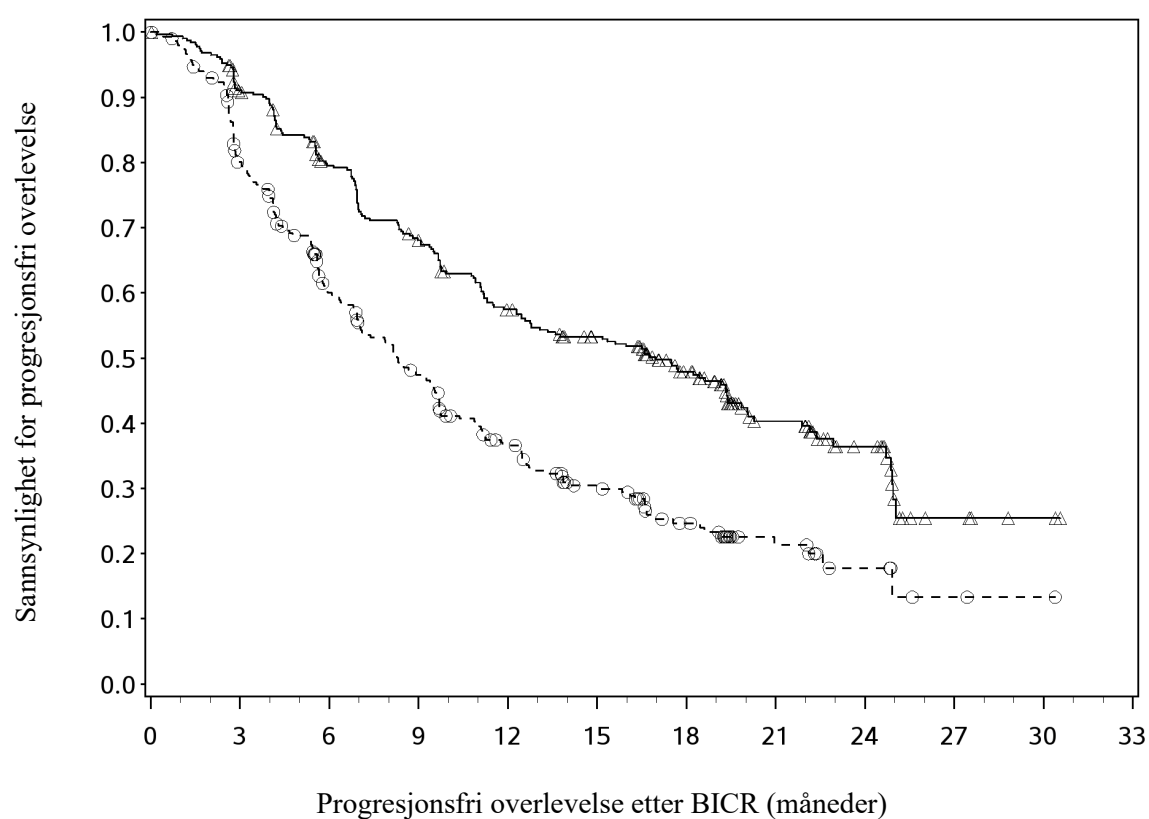
Primæranalysen for PFS inkluderte sensurering for ny behandling mot kreft (tabell 7). Resultater for PFS med eller uten sensurering for ny behandling mot kreft var konsistente.

Fordel for PFS ble observert i armen for kabozantinib i kombinasjon med nivolumab vs. sunitinib uavhengig av tumor PD-L1-ekspresjon. Median PFS for tumor PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ var 13,08 måneder for kabozantinib i kombinasjon med nivolumab, og 4,67 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,45; 95 % KI: 0,29, 0,68). For tumor PD-L1-ekspresjon $< 1\%$ var median PFS 19,84 måneder for kabozantinib i kombinasjon med nivolumab og 9,26 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,50; 95 % KI: 0,38, 0,65).

Fordel for PFS ble observert i armen for kabozantinib i kombinasjon med nivolumab vs. sunitinib uavhengig av IMDC risikokategori. Median PFS for gruppen med lav risiko ble ikke nådd for kabozantinib i kombinasjon med nivolumab, og var 12,81 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,60; 95 % KI: 0,37, 0,98). Median PFS for den intermediære risikogruppen var 17,71 måneder for kabozantinib i kombinasjon med nivolumab og 8,38 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,54; 95 % KI: 0,41, 0,73). Median PFS for gruppen med høy risiko var 12,29 måneder for kabozantinib i kombinasjon med nivolumab og 4,21 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,36; 95 % KI: 0,23, 0,58).

En oppdatert PFS og OS-analyse ble foretatt da alle pasientene hadde en minimum oppfølging på 16 måneder og en median oppfølging på 23,5 måneder (se figur 4 og 5). Hasard ratio for PFS var 0,52 (95 % KI: 0,43, 0,64). Hasard ratio for OS var 0,66 (95 % KI: 0,50, 0,87). Oppdaterte effektdata (PFS og OS) i undergruppene for IMDC risikokategorier og PD-L1-ekspresjonsnivåer bekreftet originalresultatene. Med de oppdaterte resultatene er median PFS nådd for gruppen med lav risiko.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for PFS (CA2099ER)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kabozantinib

323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0

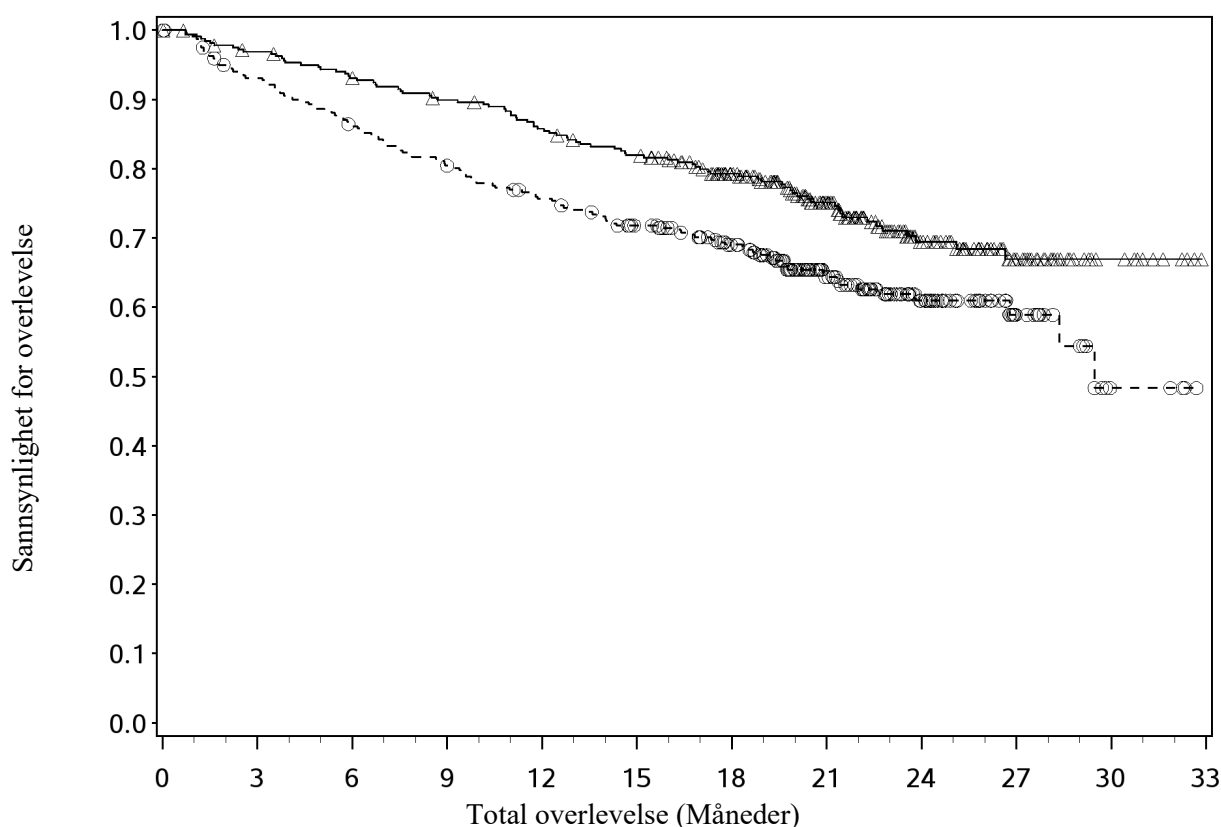
Sunitinib

328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 0

—△— Nivolumab + kabozantinib (hendelser: 175/323), median og 95,0 % KI: 16,95 (12,58, 19,38)

- -○- - Sunitinib (hendelser: 206/328), median og 95.0 % KI: 8,31 (6,93, 9,69)

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for OS (CA2099ER)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kabozantinib

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 + kabozantinib (hendelser: 86/323), median og 95 % KI: NE

--○-- Sunitinib (hendelser: 116/328), median og 95 % KI: 29,47 (28,35, NE)

Hepatocellulært karsinom

Kontrollert studie hos pasienter som har fått sorafenib (CELESTIAL)

Sikkerhet og effekt av CABOMETYX ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie (CELESTIAL). Pasienter (N = 707) med HCC som ikke egner seg for kurativ behandling, og som tidligere hadde fått sorafenib mot avansert sykdom, ble randomisert (2:1) for å få kabozantinib (N = 470) eller placebo (N = 237). Pasienter kunne ha fått én annen tidligere systemisk behandling for avansert sykdom i tillegg til sorafenib. Randomisering ble stratifisert etter sykdomsetiologi (HBV [med eller uten HCV], HCV [uten HBV] eller annet), geografisk region (Asia, andre regioner) og etter tilstedeværelse av ekstrahepatisk spredning av sykdom og/eller makrovaskulære infiltrasjoner (Ja, Nei).

Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS). Sekundære effektendepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) som vurderes av utprøver ved hjelp av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1. Tumorvurderinger ble utført hver 8. uke. Pasientene fortsatte blindet studiebehandling etter radiologisk sykdomsprogresjon mens de opplevde klinisk fordel eller til det ble behov for påfølgende systemisk kreftbehandling eller lokal kreftbehandling rettet mot lever. Overgang fra placebo til kabozantinib var ikke tillatt i den blinde behandlingsfasen.

Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var tilsvarende mellom kabozantinib og placeboarmene og er vist nedenfor for alle 707 randomiserte pasienter.

De fleste pasientene (82 %) var menn: medianalder var: 64 år. De fleste pasientene (56 %) var hvite og 34 % var asiater. Femtitte prosent (53 %) av pasientene hadde ECOG funksjonsstatus (PS) 0 og 47 % hadde ECOG PS 1. Nesten alle pasientene (99 %) var Child-Pugh A, og 1 % var Child-Pugh B. Etiologi for HCC inkluderte 38 % hepatitt B-virus (HBV), 21 % hepatitt C-virus (HCV), 40 % andre (verken HBV eller HCV). Syttiåtte prosent (78 %) hadde tilstedeværelse av makroskopisk vaskulær infiltrasjon og/eller ekstrahepatisk tumorspredning 41 % hadde Alfa-fetoprotein (AFP)-nivåer ≥ 400 mikrog/l, 44 % hadde blitt behandlet med lokoregional transarteriell embolisering eller prosedyrer for infusjon av kjemoterapi, 37 % hadde fått strålebehandling før behandling med kabozantinib. Median varighet av sorafenibbehandling var 5,32 måneder. Syttito prosent (72 %) av pasientene hadde fått 1 og 28 % hadde fått 2 tidligere systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom.

En statistisk signifikant forbedring i total overlevelse (OS) ble påvist for kabozantinib sammenlignet med placebo (tabell 8 og figur 6).

PFS- og ORR-resultater er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8: Effekresultater i HCC (ITT-populasjon, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N = 470)	Placebo (N = 237)
Total overlevelse		
Median OS (95 % KI), måneder	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
HR (95 % KI) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
p-verdi ¹	p = 0,0049	
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ³		
Median PFS i måneder (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-verdi ¹	p < 0,0001	
Kaplan-Meier-estimer i prosent av pasienter som er hendelsesfrie etter 3 måneder		
% (95 % KI)	67,0 % (62,2 %, 71,3 %)	33,3 % (27,1 %, 39,7 %)
Objektiv responsrate n (%) ³		
Komplett respons (KR)	0	0
Partiell respons (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (KR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-verdi ^{1,4}	p = 0,0086	
Stabil sykdom	282 (60)	78 (33)
Progressiv sykdom	98 (21)	131 (55)

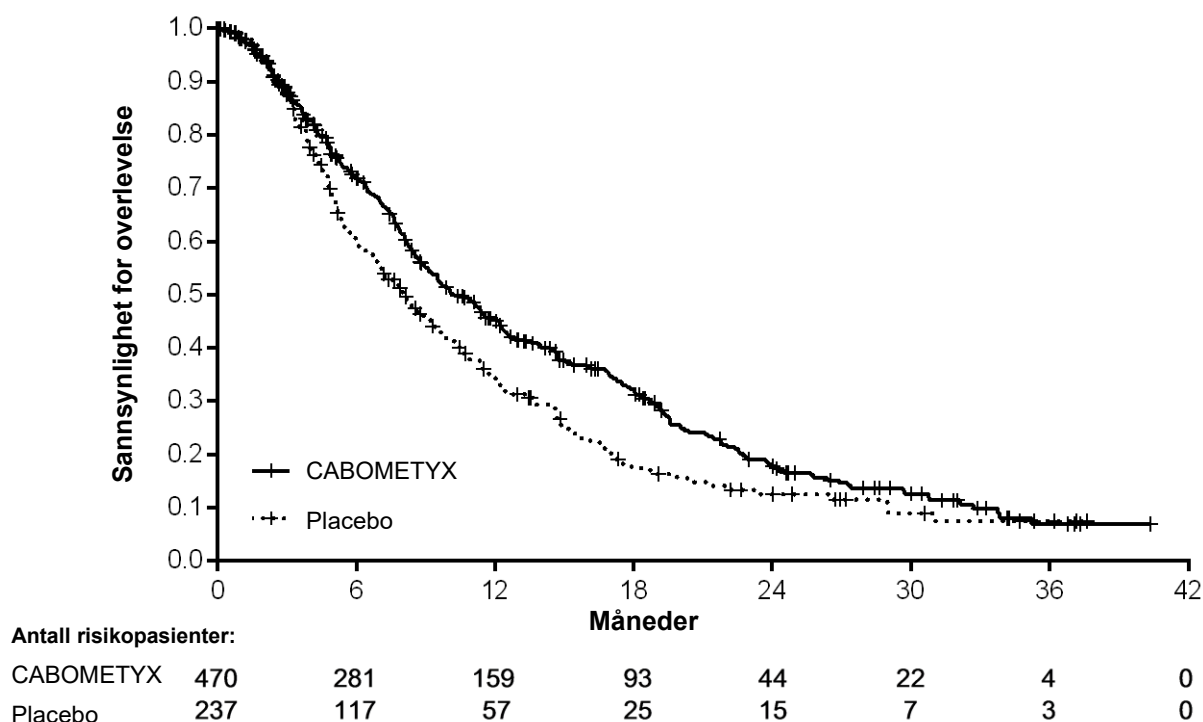
¹ 2-sidig stratifisert log-rank test med sykdomsetiologi (HBV [med eller uten HCV], HCV [uten HBV], eller andre), geografisk region (Asia, andre regioner), og tilstedeværelse av ekstrahepatisk spredning av sykdom og/eller makrovaskulær infiltrasjon (Ja, Nei) som stratifiseringsfaktorer (i henhold til IVRS-data)

² estimert ved å bruke Cox proporsjonal hasardmodell

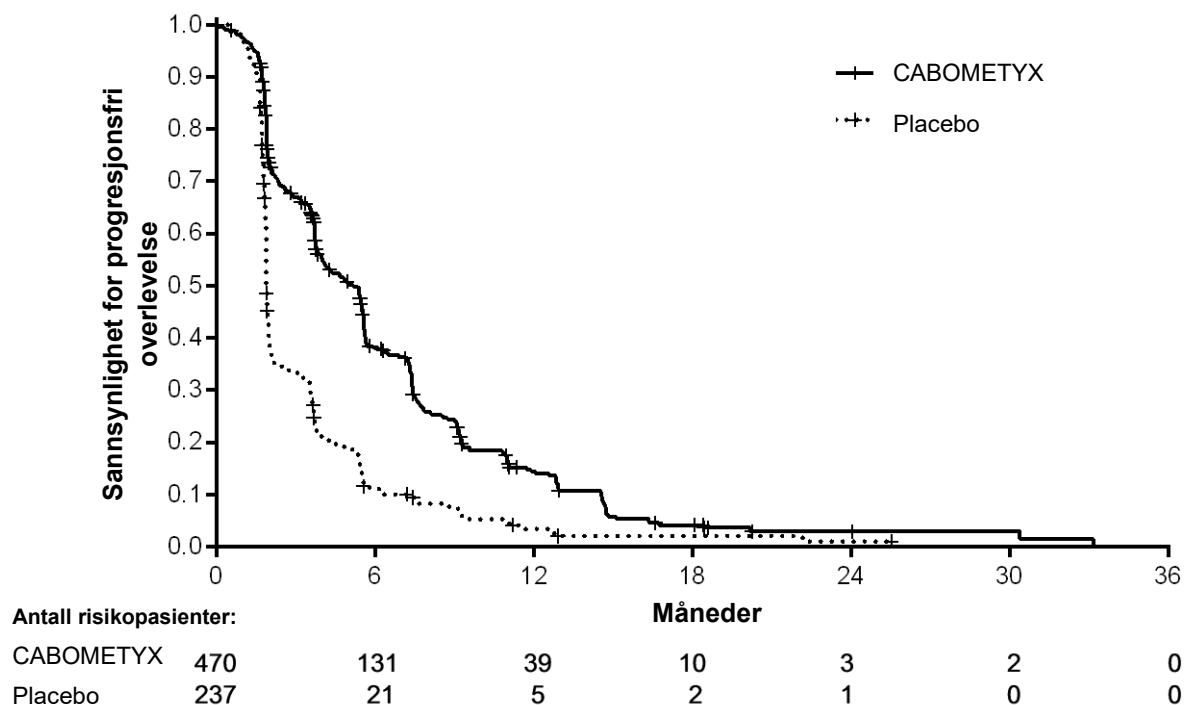
³ som vurdert av utprøver i henhold til RECIST 1.1

⁴ stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (CELESTIAL)



Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (CELESTIAL)



Forekomsten av systemisk, ikke-protokoll, kreftbehandling (NPACT) uten stråling og lokalt rettet mot lever var 26 % i kabozantinibarmen og 33 % i placeboarmen. Forsøkspersoner som fikk disse behandlingene måtte avbryte studiebehandlingen. En eksplorativ OS-analyse som korrigerte for bruken av NPACT støttet den primære analysen: HR, justert for stratifiseringsfaktorer (i henhold til

IxRS), var 0,66 (95 % KI: 0,52, 0,84; stratifisert log-rank p-verdi = 0,0005). Kaplan-Meier-estimatene for median varighet av OS var 11,1 måneder i kabozantinibarmen mot 6,9 måneder i placeboarmen, en estimert 4,2-måneders forskjell i median.

Ikke-sykdomsspesifikk livskvalitet (QoL) ble vurdert ved hjelp av EuroQoL EQ-5D-5L. En negativ effekt av kabozantinib versus placebo på EQ-5D- "utility index score" ble observert i løpet av de første ukene av behandlingen. Kun begrensede QoL-data er tilgjengelige etter denne perioden.

Differensierte tyreoideakarsinomer (DTC)

Placebokontrollert studie hos voksne pasienter som tidligere har fått systemisk behandling og er refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod (COSMIC-311)

Sikkerhet og effekt av CABOMETYX ble evaluert i COSMIC-311, en randomisert (2:1), dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie hos voksne pasienter med lokalt avansert eller metastasert sykdom med differensierte kreft i tyreoidea som hadde progrediert etter inntil to tidligere behandlinger med VEGFR-rettet behandling (inkludert, men ikke begrenset til lenvatinib eller sorafenib) og som var refraktære eller ikke kvalifisert for behandling med radioaktivt jod. Pasienter med målbar sykdom og dokumentert radiologisk progresjon ifølge RECIST 1.1 ifølge utprøveren, under eller etter behandling med VEGFR-rettet TKI, ble randomisert (N = 258) for å få kabozantinib 60 mg oralt én gang daglig (N = 170) eller placebo (N = 88).

Randomisering ble stratifisert etter tidligere bruk av lenvatinib (ja vs. nei) og alder (≤ 65 år vs. > 65 år). Kvalifiserte pasienter randomisert til placebo fikk krysse over til kabozantinib ved bekreftet progressiv sykdom av en blindet, uavhengig radiologisk bedømmelseskommité (BIRC). Studiepersonene fortsatte blindet studiebehandling så lenge de opplevde klinisk nytte eller til de opplevde uakseptabel toksisitet. De primære effektendepunktene var progresjonsfri overlevelse (PFS) i ITT-populasjonen og objektiv responsrate (ORR) hos de første 100 randomiserte pasientene, som vurdert av BIRC ifølge RECIST 1.1. Tumorvurderinger ble utført hver 8. uke etter randomisering under de første 12 månedene av studien, deretter hver 12. uke. Total overlevelse (OS) var et ekstra endepunkt.

Primæranalysen for PFS inkluderte 187 randomiserte pasienter, 125 fikk kabozantinib og 62 fikk placebo. Demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline var generelt sett balansert for begge behandlingsgruppene. Medianalderen var 66 år (variasjon 32-85 år), 51 % var ≥ 65 års alder, 13 % var ≥ 75 års alder. Flesteparten av pasientene var hvite (70 %), 18 % av pasientene var asiatiske og 55 % var kvinner. Histologisk hadde 55 % en bekreftet papillær tyreoideakarsinomdiagnose, 48 % hadde follikulært tyreoideakarsinom, inkludert 17 % pasienter med Hürthle-cellekreft i tyreoidea. Metastaser ble funnet hos 95 % av pasientene: i lungene hos 68 %, lymfeknutene hos 67 %, skjelett hos 29 %, pleura hos 18 % og lever hos 15 %. Fem pasienter hadde ikke fått RAI tidligere på grunn av manglende egnethet, 63 % hadde fått lenvatinib tidligere, 60 % hadde fått sorafenib tidligere og 23 % hadde fått både sorafenib og lenvatinib tidligere. Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (48 %) eller 1 (52 %).

Median behandlingsvarighet var 4,4 måneder i kabozantinibarmen og 2,3 måneder i placeboarmen.

Resultatene av primæranalysen (med cut-off-dato 19. august 2020 og median oppfølging i 6,2 måneder for PFS) og den oppdaterte analysen (med cut-off-dato 8. februar 2021 og median oppfølging i 10,1 måneder for PFS) er presentert i tabell 9. Studien viste ikke en statistisk signifikant forbedring i ORR for pasienter randomisert til kabozantinib (n = 67) sammenlignet med placebo (n = 33): 15 % vs. 0 %. Studien viste en statistisk signifikant forbedring i PFS (median oppfølging i 6,2 måneder) for pasienter randomisert til kabozantinib (n = 125) sammenlignet med placebo (n = 62).

En oppdatert analyse av PFS og OS (median oppfølging i 10,1 måneder) ble utført, inkludert 258 randomiserte pasienter, 170 til kabozantinib og 88 til placebo.

Den totale overlevelsesanalysen ble konfundert ettersom placebobehandlede individer med bekreftet sykdomsprogresjon hadde mulighet til å krysse over til kabozantinib.

Tabell 9: Effektresultater fra COSMIC-311

	Primæranalyse ¹ (ITT)		Oppdatert analyse ² (Full ITT)	
	CABOMETYX (n = 125)	Placebo (n = 62)	CABOMETYX (n = 170)	Placebo (n = 88)
Progresjonsfri overlevelse*				
Antall hendelser, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progressiv sykdom	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Død	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Median PFS i måneder (96 % KI)	NE (5,7, NE)	1,9 (1,8, 3,6)	11,0 (7,4, 13,8)	1,9 (1,9, 3,7)
Hasard ratio (96 % KI) ³	0,22 (0,13, 0,36)		0,22 (0,15, 0,32)	
p-verdi ⁴	< 0,0001			
Total overlevelse				
Hendelser, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Hasard ratio ³ (95 % KI)	0,54 (0,27, 1,11)		0,76 (0,45, 1,31)	
	Primæranalyse ¹			
Objektiv responsrate (ORR) ⁵				
	CABOMETYX (n = 67)	Placebo (n = 33)		
Samlet respons, (%)	10 (15)	0 (0)		
Komplett respons	0	0		
Delvis respons	10 (15)	0		
Stabil sykdom	46 (69)	14 (42)		
Progressiv sykdom	4 (6)	18 (55)		

* Primæranalysen av PFS inkluderte sensurering ved ny antikreftbehandling. Resultater for PFS med og uten sensurering for ny antikreftbehandling var konsistente.

KI, konfidensintervall; NE, ikke evaluerbart

¹ Cut-off-datoen til primæranalysen er 19. august 2020.

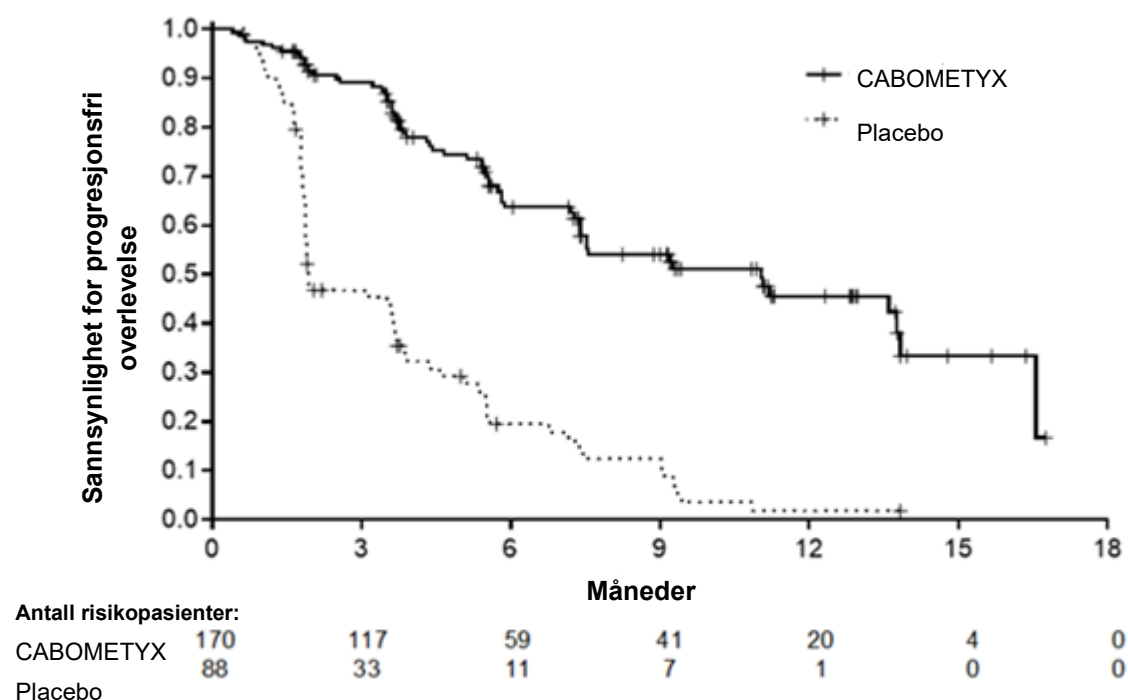
² Cut-off-datoen til sekundæranalysen er 8. februar 2021.

³ Estimert ved å bruke Cox proporsjonal hasardmodell.

⁴ Log-rank-test stratifisert etter tidligere bruk av lenvatinib (ja vs. nei) og alder (≤ 65 år vs. > 65 år) som stratifiseringsfaktorer (per IXRS-data).

⁵ Basert på de første 100 pasientene inkludert i studien med median oppfølgingstid på 8,9 måneder, n = 67 i CABOMETYX-gruppen og n = 33 i placebogruppen. Forbedringen i ORR var ikke statistisk signifikant.

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i COSMIC-311 (oppdatert analyse [cut-off-dato: 8. februar 2021], N = 258)



Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra en eller flere studier med CABOMETYX i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved solide maligne svulster (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

ADVL 1211

En fase 1-studie (ADVL1211) av kabozantinib hos pедиатriske pasienter med solide tumorer har blitt utført av Children Oncology Group (COG). Kvalifiserte pasienter var i alderen ≥ 2 år til ≤ 18 år. Denne studien inkluderte pasienter til 3 dosenivåer: 30 mg/m², 40 mg/m² og 55 mg/m² én gang daglig med en kontinuerlig doseringsplan (ukentlig dosering basert på kroppsoverflateareal (BSA) og rundet opp til nærmeste 20 mg). Kabozantinib ble dosert basert på BSA i henhold til et doseringsnomogram. Hensikten var å definere dosebegrensende toksisitet, bestemme anbefalt dose for fase 2, innhente foreløpige farmakokinetiske data hos barn, og undersøke effekten på solide tumorer. Førtien (41) pasienter ble inkludert. Av disse var 36 fullstendig evaluerbare. Pasientene hadde ulike solide tumorer: medullært thyreoideakarsinom (MTC) (n = 5), osteosarkom (n = 2), Ewings sarkom (EWS) (n = 4), rabdomyosarkom (RMS) (n = 2), andre bløtvevssarkomer (STS) (n = 4), Wilms tumor (WT) (n = 2), hepatoblastom (n = 2), HCC (n = 2), RCC (n = 3), tumorer i sentralnervesystemet (CNS) (n = 9) og andre (n = 6).

Av de 36 pasientene i den evaluerbare populasjonen, hadde fire pasienter (11,1 %) PR som beste objektive respons, og åtte pasienter (22,2 %) hadde SD (varte minst 6 sykluser). Av de 12 pasientene med PR eller SD i mer enn eller tilsvarende 6 sykluser, var 10 pasienter i gruppene som fikk kabozantinib 40 mg/m² eller 55 mg/m² (henholdsvis syv og tre).

Basert på sentral vurdering ble delvis respons sett hos 2/5 pasienter med MTC, én pasient med Wilms tumor og én pasient med klarcellet sarkom.

ADVL1622

ADVL1622 vurderte aktiviteten til kabozantinib på utvalgte pедиатriske solide tumorer. Denne åpne to-steps multisenter fase 2-studien inkluderte følgende solide tumor-strata: ikke-osteosarkom-strata

(inkludert Ewings sarkom, rabdomyosarkom (RMS), ikke-rabdomyosarkom bløtvevssarkomer (NRSTS) og Wilms tumor), osteosarkom-stratum og sjeldne solide tumorer-strata (inkludert medullært thyroideakarsinom (MTC), nyrecellekarsinom (RCC), hepatocellulært karsinom (HCC), hepatoblastom, binyrebarkkarsinom og andre solide tumorer). Kabozantinib ble administrert oralt én gang daglig med en kontinuerlig doseringsplan med 28-dagers sykluser med en dose på 40 mg/m²/dag (kumulativ ukentlig dose på 280 mg/m² ved bruk av doseringsnomogram). Pasientene var i alderen ≥ 2 til ≤ 30 år ved tidspunktet for studieinkludering for alle strata med unntak av øvre aldersgrense på ≤ 18 år for MTC, RCC og HCC.

For ikke-osteosarkom- og sjeldne tumorer-strataene var det primære endepunktet objektiv responsrate (ORR). For osteosarkom-stratum ble det brukt en to-steps design som inkluderte to endepunkter for objektiv respons (CR + PR) basert på Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versjon 1.1-kriterier og behandlingssuksess definert som SD i ≥ 4 måneder. Farmakokinetikken til kabozantinib hos barn og ungdom ble utredet (se pkt. 5.2).

Sammendrag av effektresultater

Ved datoen for data cut-off (30. juni 2021) hadde 108/109 pasienter fått minst én dose kabozantinib. Hver statistiske kohort i ikke-osteosarkom-strata inkluderte 13 pasienter. Ingen responser ble sett i disse statistiske kohortene. Osteosarkom-stratumet inkluderte totalt 29 pasienter, inkludert 17 barn (i alderen 9 til 17 år) og 12 voksne (i alderen 18 til 22 år).

I osteosarkom-stratumet hadde alle pasientene tidligere fått systemisk behandling. En PR ble sett hos én voksen og ett barn. Disease Control Rate (DCR) var 34,5 % (95 % KI: 17,9, 54,3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av kabozantinib oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av kabozantinib 3 til 4 timer etter dosering. Tidsprofiler for plasmakonsentrasjon viser en andre absorpsjonstopp ca. 24 timer etter administrering, hvilket antyder at kabozantinib kan gjennomgå enterohepatisk resirkulasjon.

Gjentatt daglig dosering av 140 mg kabozantinib i 19 dager, førte til en kabozantinib-akkumulasjon på ca. 4 til 5 ganger gjennomsnittet (basert på AUC) sammenlignet med en enkeltdose, og steady state-konsentrasjonen var oppnådd rundt dag 15.

Et fettriikt måltid økte $C_{\max}$ - og AUC-verdiene moderat (henholdsvis 41 % og 57 %) i forhold til hos friske forsøkspersoner som fikk en enkeltdose på 140 mg kabozantinib under fastende forhold. Det finnes ingen informasjon om den nøyaktige effekten av mat ved inntak én time etter administrasjon av kabozantinib.

Bioekvivalens kan ikke påvises mellom kapsel- og tablettformuleringer av kabozantinib etter en enkeltdose på 140 mg hos friske forsøkspersoner. Det ble observert 19 % økning av $C_{\max}$ for tablettformuleringen sammenlignet med kapselformuleringen. En forskjell i AUC på under 10 % ble observert mellom tablettformulering og kapselformulering av kabozantinib.

Distribusjon

Kabozantinib er sterkt proteinbundet *in vitro* i humant plasma ($\geq 99,7$ %). Basert på den populasjonsfarmakokinetiske (PK)-modellen er distribusjonsvolumet i det sentrale kompartiment (V_c/F) estimert til 212 l.

Biotransformasjon

Kabozantinib ble metabolisert *in vivo*. Fire metabolitter var tilstede i plasma ved eksponeringer (AUC) på over 10 % av opprinnelig: XL184-N-oksid, XL184-amidspaltningprodukt, XL184-monohydroksysulfat, og 6-desmetyl-amidspaltningprodukt-sulfat. To ikke-konjugerte metabolitter

(XL184-N-oksidi og XL184-amidspaltningsprodukt), som besitter < 1 % av den målrettede kinasehemmingspotensen til modersubstansen kabozantinib, representerer hver < 10 % av den totale legemiddelrelaterte plasmaeksponeringen.

Kabozantinib er et substrat for CYP3A4-metabolisme *in vitro*, som et nøytraliserende antistoff til CYP3A4 N-oksidi med > 80 % i en NADPH-katalysert human levermikrosomal (HLM)-inkubasjon. Nøytraliserende antistoffer mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 hadde derimot ingen effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter. Et nøytraliserende antistoff mot CYP2C9 viste en minimal effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter (dvs. < 20 % reduksjon).

Eliminasjon

I en populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse av kabozantinib med data samlet inn fra 1883 pasienter og 140 friske forsøkspersoner etter peroral administrasjon av en rekke doser, fra 20 til 140 mg, var den terminale halveringstiden av kabozantinib i plasma ca. 110 timer. Gjennomsnittlig clearance (CL/F) ved stabil tilstand ble anslått å være 2,48 l/time. Innen en 48-dagers innsamlingsperiode etter en enkelt dose av ¹⁴C-kabozantinib hos friske forsøkspersoner, ble ca. 81 % av total administrert radioaktivitet gjenfunnet med 54 % i feces og 27 % i urin.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie på nedsatt nyrefunksjon utført med en enkelt dose av kabozantinib på 60 mg, var forholdene mellom geometrisk LS-gjennomsnitt for total kabozantinib i plasma, C_{max} og AUC_{0-inf}, 19 % og 30 % høyere hos forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon (90 % KI for C_{max} 91,60 % til 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % til 171,26 %) og 2 % og 6–7 % høyere (90 % KI for C_{max} 78,64 % til 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % til 140,11 %), hos forsøkspersoner med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Geometrisk LS-gjennomsnitt for ubundet kabozantinib i plasma, AUC_{0-inf}, var 0,2 % høyere hos forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon (90 % KI 55,9 % til 180 %) og 17 % høyere (90 % KI 65,1 % til 209,7 %) hos forsøkspersoner med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt studert.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en integrert populasjonsfarmakokinetisk analyse av kabozantinib hos friske forsøkspersoner og kreftpasienter (inkludert HCC), ble ingen klinisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig eksponering for kabozantinib i plasma observert mellom forsøkspersoner med normal leverfunksjon (n = 1425) og lett nedsatt leverfunksjon. Det er begrensede data hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (n = 15) i henhold til kriteriene til NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). Farmakokinetikken til kabozantinib hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt evaluert.

Etnisk bakgrunn

En populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse fant ikke klinisk relevante forskjeller i PK for kabozantinib basert på etnisk bakgrunn.

Pediatrik populasjon

Data fra simulering med den populasjonsfarmakokinetiske modellen utviklet for friske individer samt voksne pasienter med andre typer maligniteter, viser at en dose med 40 mg kabozantinib én gang daglig til ungdom 12 år og eldre < 40 kg, eller en dose med 60 mg kabozantinib én gang daglig til ungdom 12 år og eldre ≥ 40 kg, ga tilsvarende plasmaeksponering som hos voksne behandlet med 60 mg kabozantinib én gang daglig (se pkt. 4.2).

I de to kliniske studiene som ble utført av COG hos pediatriske pasienter med solide tumorer (ADVL1211 og ADVL1622), ble kabozantinib dosert basert på kroppsoverflateareal (BSA) ved bruk

av 20 mg og 60 mg tabletter tiltenkt for voksne i henhold til et doseringsnomogram. Hos de 55 pasientene var median alder 13 år (variasjonsbredde): 4 til 18 år. En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble produsert ved bruk av farmakokinetiske data innsamlet i begge studiene. Farmakokinetikken til kabozantinib ble tilstrekkelig beskrevet ved bruk av en tokompartimentmodell med førsteordens eliminasjon og førsteordens absorpsjon. Det var ingen bevis for at alder, kjønn, etnisitet og tumortype påvirket farmakokinetikken til kabozantinib hos barn og ungdom. Kun BSA ble funnet å være en signifikant prediktor for farmakokinetikken til kabozantinib. Det ble ikke sett noen doseavhengighet i den utviklede modellen på tvers av de tre testede dosenivåene (30, 40 og 55 mg/m²). Eksponeringene hos barn og ungdom etter en administrering av en BSA-basert dose på 40 mg/m² er lignende eksponeringene hos voksne med en fast dose på 60 mg én gang daglig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke er observert i kliniske studier, men sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig klinisk betydning, var som følger:

Målorganer for toksisitet i toksisitetsstudier ved gjentatte doseringer med opptil 6 måneders varighet hos rotter og hunder var GI-traktus, benmarg, lymfevev, nyre, binyre, og vev i reproduksjonskanalen. NOAEL (no observed adverse effect level) for disse resultatene var under humane kliniske eksponeringsnivåer ved beregnet terapeutisk dose.

Kabozantinib har ikke vist mutagent eller klastogent potensiale i et standardbatteri av gentoksisitetsanalyser. Kabozantinibs karsinogene potensiale har blitt evaluert hos to arter: rasH2-transgene mus og Sprague-Dawley-rotter. I den toårige karsinogenitetsstudien med rotter besto de kabozantinib-relaterte neoplastiske funnene av en økt forekomst av benignt feokromocytom. Dette forekom alene eller sammen med malignt feokromocytom/komplekst malignt feokromocytom i binyremargen hos både hanner og hunner ved eksponering godt under tilsiktet human eksponering. Den kliniske relevansen av de observerte neoplastiske lesjonene hos rotter er usikker, men trolig lav. Kabozantinib var ikke karsinogen i rasH2-modellen hos mus ved en noe høyere eksponering enn den beregnede terapeutiske dose hos mennesker.

Fertilitetsstudier på rotter har vist redusert fertilitet hos hann- og hunndyr. Hypospermatogenese ble også observert hos hannhunder ved eksponeringsnivåer under humane kliniske eksponeringsnivåer ved beregnet terapeutisk dose.

Embryoføtale utviklingsstudier ble utført hos rotter og kaniner. Hos rotter forårsaket kabozantinib postimplantasjonstap, føtalt ødem, gane-/leppespalte, dermal aplasi og bøydd eller rudimentær hale. Hos kaniner førte kabozantinib til føtale bløtvevsendringer (redusert miltstørrelse, liten eller manglende mellomliggende lungelapp) og økt føtal forekomst av totale misdannelser. NOAEL for embryo-føtal toksisitet og teratogene funn var lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for mennesker ved beregnet terapeutisk dose.

Unge rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon > 2 år) som fikk administrert kabozantinib, viste økte WBC-parametre, redusert hematopoiese, pubertale/umodne kjønnsorganer hos hunndyr (uten forsinket skjedeåpning), tannabnormiteter, redusert benmineralinnhold og -tetthet, leverpigmentering og lymfoid hyperplasi. Funn i livmor/eggstokker og redusert hematopoiese var tilsynelatende forbigående, mens effekter på benparametre og leverpigmentering var vedvarende. Evaluering av unge rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon < 2 år) viste lignende behandlingsrelaterte funn, med tilleggssfunn på det mannlige reproduksjonssystemet (degenerering og/eller atrofi av sædkanalene i testiklene, redusert spermieantall i lumen av epididymis), og tilsynelatende høyere følsomhet for kabozantinib-relatert toksisitet ved sammenlignbare dosenivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettens innhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktose, vannfri
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose 2910
Titandioksid (E171)
Triacetin
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med barnesikret polypropylenkork, tre beholdere med tørkemiddel av silikagel og polyesterspiral. Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1136/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. september 2016

Dato for siste fornyelse: 21. april 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrike

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Nederland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/16/1136/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

CABOMETYX 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 40 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/16/1136/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTTILVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

CABOMETYX 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 60 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1136/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CABOMETYX 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1136/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 40 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/16/1136/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 60 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/16/1136/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter
CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter
CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter
kabozantinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CABOMETYX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CABOMETYX
3. Hvordan du bruker CABOMETYX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CABOMETYX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CABOMETYX er og hva det brukes mot

Hva CABOMETYX er

CABOMETYX er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet kabozantinib.

Det brukes hos voksne for å behandle:

- langtkommen nyrekreft kalt langtømmet nyrecellekarsinom
- leverkreft når et spesifikt kreftlegemiddel (sorafenib) ikke lenger hindrer sykdommen fra å utvikle seg.

CABOMETYX brukes også til behandling av lokalt langtømmen eller metastatisk (har spredt seg til andre deler av kroppen) differensiert tyreodeakreft, en type kreft i skjoldbruskkjertelen, hos voksne når behandling med radioaktivt jod og legemidler mot kreft ikke lenger stopper sykdommen fra å utvikle seg.

CABOMETYX kan gis i kombinasjon med nivolumab mot langtømmen nyrekreft. Det er viktig at du også leser pakningsvedlegget for nivolumab. Snakk med lege dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

Hvordan CABOMETYX virker

CABOMETYX blokkerer virkningen av proteiner kalt reseptortyrosinkinase (RTK), som har å gjøre med veksten av celler og utviklingen av nye blodkar som forsyner dem. Disse proteinene kan forekomme i store mengder i kreftceller, og ved å blokkere virkningen deres kan dette legemidlet bremse veksten av svulsten og bidra til å stanse blodtilførselen som kreften trenger.

2. Hva du må vite før du bruker CABOMETYX

Bruk ikke CABOMETYX

- dersom du er allergisk overfor kabozantinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker CABOMETYX dersom du:

- har høyt blodtrykk
- har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen
- har diaré
- nylig har opplevd betydelig blødning
- har hatt en operasjon i løpet av den siste måneden (eller hvis et kirurgisk inngrep er planlagt), inkludert tannbehandling
- har inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, divertikulitt eller blindtarmsbetennelse)
- nylig har hatt blodpropp i beinet, hjerneslag eller hjerteinfarkt
- har problemer med skjoldbruskkjertelen. Snakk med lege dersom du lettere blir sliten, generelt fryser mer enn andre, eller dersom du får dypere stemme mens du tar dette legemidlet.
- har lever- eller nyresykdom

Informér legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Du kan trenge behandling, eller legen kan velge å endre dosen med CABOMETYX eller stoppe behandlingen. Se også avsnitt 4 "*Mulige bivirkninger*".

Du bør også fortelle tannlegen din at du bruker dette legemidlet. Det er viktig å ha gode rutiner for munnhygiene under behandlingen.

Barn og ungdom

CABOMETYX anbefales ikke til barn eller ungdom. Effekten av dette legemidlet hos personer under 18 år er ikke kjent.

Andre legemidler og CABOMETYX

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Dette er fordi CABOMETYX kan påvirke måten andre legemidler virker på. Enkelte legemidler kan også påvirke måten CABOMETYX virker på. Dette kan føre til at legen må endre dosen du tar. Fortell legen din om alle legemidlene du bruker, men spesielt hvis du bruker følgende:

- Legemidler mot soppinfeksjoner, for eksempel itrakonazol, ketokonazol og posakonazol
- Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (antibiotika), som erytromycin, klaritromycin og rifampicin
- Legemidler mot allergi, som feksofenadin
- Legemidler som brukes til å behandle angina pectoris (brystsmerter på grunn av utilstrekkelig blodtilførsel til hjertet), som ranolazin
- Legemidler som brukes til å behandle epilepsi eller krampeanfall, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital
- Urtemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), noen ganger brukt for å behandle depresjon eller depresjonsrelaterte tilstander, som angst
- Legemidler som brukes for å fortynne blodet, som warfarin og dabigatraneteksilat

- Legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller andre hjerteforstyrrelser, som aliskiren, ambrisentan, digoksin, talinolol og tolvaptan
- Legemidler som brukes til å behandle diabetes, som saksagliptin og sitagliptin
- Legemidler som brukes til å behandle urinsyregikt, som kolkisin
- Legemidler som brukes til å behandle hiv eller aids, som efavirenz, ritonavir, maraviroc og emtricitabin
- Legemidler som brukes for å forhindre transplantatavstøtning (ciklosporin) og ciklosporin-baserte behandlinger ved revmatoid artritt og psoriasis

Inntak av CABOMETYX sammen med mat

Unngå inntak av grapefruktholdige produkter så lenge du bruker dette legemidlet, da de kan øke nivåene av CABOMETYX i blodet.

Graviditet, amming og fertilitet

Unngå å bli gravid under behandling med CABOMETYX. Hvis du eller partneren din kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst fire måneder etter at behandlingen er avsluttet. Snakk med lege angående sikre prevensjonsmetoder under behandling med dette legemidlet (se også under «Andre legemidler og CABOMETYX» over).

Kontakt lege hvis du eller partneren din blir gravid eller planlegger å bli gravid mens du får behandling med dette legemidlet.

Snakk med lege FØR du tar dette legemidlet hvis du eller partneren din vurderer eller planlegger å få barn når behandlingen er avsluttet. Det er en mulighet for at fertiliteten kan påvirkes av behandlingen med dette legemidlet.

Kvinner som tar dette legemidlet skal ikke amme under behandling, og i minst fire måneder etter at behandlingen er avsluttet. Kabozantinib, og/eller dets metabolitter, kan skilles ut i morsmelken og være skadelig for barnet.

Hvis du tar dette legemidlet samtidig med oral prevensjon (tas gjennom munnen), kan det gjøre prevensjonen ineffektiv. Du bør derfor også bruke barriereprevensjon (f.eks. kondom eller pessar) når du bruker dette legemidlet, og i minst fire måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner. Vær oppmerksom på at behandling med CABOMETYX kan gjøre deg trett eller svak, og kan svekke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

CABOMETYX inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

CABOMETYX inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker CABOMETYX

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du bør fortsette å ta dette legemidlet inntil legen bestemmer at behandlingen skal avsluttes. Hvis du får alvorlige bivirkninger, kan legen velge å endre dosen eller stoppe behandlingen tidligere enn opprinnelig planlagt. Legen vil fortelle deg dersom dosen din må justeres.

CABOMETYX skal tas én gang daglig. Den vanlige dosen er 60 mg, men legen vil avgjøre hvilken dose som er riktig for deg.

Når dette legemidlet gis i kombinasjon med nivolumab til behandling av langtkommen nyrekreft, er anbefalt dose med CABOMETYX 40 mg én gang daglig.

Du skal ikke ta CABOMETYX sammen med mat. Du bør ikke spise noe i minst to timer før og i minst én time etter inntak av legemidlet. Svelg tabletten med et fullt glass vann. Tablettene skal ikke knuses.

Dersom du tar for mye av CABOMETYX

Kontakt umiddelbart lege eller dra til sykehus hvis du har fått i deg for mye av dette legemidlet. Ta med deg tablettene og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta CABOMETYX

- Hvis det er minst 12 timer til du skal ta den neste dosen, skal du ta den glemte dosen så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig tid.
- Hvis det er under 12 timer til du skal ta den neste dosen, skal du ikke ta den glemte dosen. Ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med CABOMETYX

Ved å avbryte behandlingen, kan effekten av legemidlet stoppe opp. Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten at du har diskutert det med legen.

Når dette legemidlet gis i kombinasjon med nivolumab, vil du først få nivolumab etterfulgt av CABOMETYX.

Se pakningsvedlegget til nivolumab for å forstå bruken av dette legemidlet. Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Hvis du får bivirkninger, kan legen be deg om å ta CABOMETYX med en lavere dose. Legen kan også foreskrive andre legemidler for å hjelpe deg med å kontrollere bivirkningene.

Fortell legen umiddelbart hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger – du kan trenge akutt medisinsk behandling:

- magesmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse eller feber. Disse kan være tegn på en mage-tarm perforasjon, et hull som utvikles i magesekken eller tarmen og som kan være livstruende. Mage-tarm perforasjon er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- alvorlig eller ukontrollerbar blødning med blodig oppkast, svart avføring, blodig urin, hodepine eller at du hoster opp blod. Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- føle seg døsig, forvirret eller tap av bevissthet. Dette kan skyldes leverproblemer som er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- hevelser eller kortpustethet. Disse er svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
- Sår som ikke gror. Dette er mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- krampeanfall, hodepine, forvirring eller konsentrasjonsproblemer. Dette kan være tegn på en tilstand som kalles posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). PRES er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos 1 av 100 personer)
- smerter i munnen, tenner og/eller kjeve; hevelser eller sår i munnen; nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller tannløsning. Dette kan være tegn på beinskade i kjeven (osteonekrose). Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos 1 av 100 personer)

Andre bivirkninger med CABOMETYX alene inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- anemi (lavt nivå av røde blodceller som frakter oksygen), lavt nivå av blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere)
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen som kan gi tretthet, vektøkning, forstoppelse, kuldefølelse og tørr hud
- nedsatt appetitt, endret smakssans
- redusert mengde av magnesium eller kalium i blodet
- redusert mengde av proteinet albumin i blodet (som frakter stoffer som hormoner, legemidler og enzymer i hele kroppen)
- hodepine, svimmelhet
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- blødning
- problemer med å snakke, heshet (dysfoni), hoste og kortpustethet
- mageproblemer som diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse, fordøyelsesproblemer og buksmerter
- rødhet, hevelse eller smerter i munnen eller halsen (stomatitt)
- hudutslett noen ganger med blemmer, kløe, smerter i håndflater eller fotsåler, utslett
- smerter i armer, hender, legger eller føtter
- føle seg trett eller svak, betennelse i munnslimhinnen og mage-tarmslimhinnen, hevelser i ben og armer
- vekttap
- unormale leverfunksjonstester (økt mengde av leverenzymerne aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT))

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- abscess (en ansamling av puss, med hevelse og betennelse)
- Lavt nivå av hvite blodceller (som er viktige i bekjempelsen av infeksjoner)
- dehydrering (når kroppen har for lite vann/væske)
- redusert nivå av fosfat, natrium og kalsium i blodet
- økt mengde av kalium i blodet
- økt mengde av avfallsproduktet bilirubin i blodet (som kan føre til gulsott/gulfarging av huden eller øynene)
- høyt (hyperglykemi) eller lavt (hypolykemi) blodsukknivå i blodet
- nervebetennelse (som fører til nummenhet, svakhet, prikkende eller brennende smerter i armer og ben)
- øresus (tinnitus)
- blodpropper i venene
- blodpropper i lungene
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), en smertefull rift eller unormal forbindelse i vevet i kroppen din (fistel), gastroøsofageal reflukssykdom (oppstøt av magesyre), hemoroider, munntørrhet og smerter i munnen, svelgevansker
- kraftig kløe i huden, alopeci (hårtap og tynnere hår), tørr hud, akne, endring i hårfarge, fortykning av hudens ytterlag, rødhet i huden

- muskelkramper, leddsmerter
- protein i urinen (påvist ved test)
- unormale leverfunksjonstester (økt mengde av alkalisk fosfatase (ALP) og gammaglutamyltransferase (γ -GT) i blodet)
- unormale nyrefunksjonstester (økt mengde kreatinin i blodet)
- økt nivå av enzymet som bryter ned fett (lipaser) og av enzymet som bryter ned stivelse (amylaser)
- økning av kolesterol- eller triglyseridnivået i blodet
- lungebetennelse (pneumoni)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- krampeanfall (rykninger), slag
- alvorlig høyt blodtrykk
- blodpropper i arteriene
- redusert utskillelse av galle fra leveren
- brennende eller smertefull følelse i tungen (glossodyn)
- hjerteinfarkt
- blodpropp som har beveget seg gjennom arteriene dine og setter seg fast (embolisme)
- Kollapset lunge med luft stengt inne i rommet mellom lungen og brystet, noe som ofte forårsaker kortpustethet (pneumothorax)

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)
- Betennelse i blodårene i huden (hudvaskulitt)

Følgende bivirkninger er rapportert **med CABOMETYX i kombinasjon med nivolumab**:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- øvre luftveisinfeksjon
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen, som gir tretthet, vektøkning, forstoppelse, kuldefølelse og tørr hud
- økt aktivitet i skjoldbruskkjertelen som gir rask puls, svetting og vekttap
- nedsatt appetitt, endret smakssans
- hodepine, svimmelhet
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- problemer med å snakke, heshet (dysfoni), hoste og kortpustethet
- mageproblemer som diaré, kvalme, oppkast, fordøyelsesbesvær, magesmerter og forstoppelse
- rødhet, hevelse eller smerte i munnen eller halsen (stomatitt)
- hudutslett noen ganger med blemmer, kløe, smerter i håndflater eller fotsåler, utslett eller kraftig kløe i huden
- leddsmerter (artralgi), muskelkramper, muskelsvakhet og muskelsmerter
- protein i urinen (sees ved test)
- føle seg trett eller svak, feber og ødem (hevelse)
- unormale leverfunksjonstester (økt mengde av leverenzymene aspartat-aminotransferase, alanin-aminotransferase eller alkalisk fosfatase i blodet ditt, økt mengde av avfallsproduktet bilirubin i blodet)
- unormale nyrefunksjonstester (økt mengde kreatinin i blodet ditt)
- høyt (hyperglykemi) eller lavt (hypoglykemi) blodsukker

- anemi (lave nivåer av røde blodceller som frakter oksygen), lave nivåer av hvite blodceller (som er viktige i bekjempelsen av infeksjoner), lave nivåer av blodplater (celler som hjelper blodet med å koagulere)
- økt nivå av enzymet som bryter ned fett (lipase) og enzymet som bryter ned stivelse (amylase)
- redusert mengde fosfat
- økt eller redusert mengde kalium
- reduserte eller økte nivåer av kalsium, magnesium eller natrium i blodet
- redusert kroppsvekt

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lungebetennelse (pneumoni)
- økt antall av enkelte hvite blodceller kalt eosinofile
- allergisk reaksjon (inkludert anafylaktisk reaksjon)
- redusert utskillelse av hormoner produsert i binyrene (kjertlene som er plassert ovenfor nyrene)
- dehydrering (når kroppen har for lite vann/væske)
- nervebetennelse (som fører til nummenhet, svakhet, prikkende eller brennende smerte i armer og ben)
- øresus (tinnitus)
- tørre øyne og tåkesyn
- endret hjerterytme eller hastighet, rask hjerterytme
- dannelse av blodpropp i blodkar
- lungebetennelse (pneumonitt, som er kjennetegnet ved hosting og pustevansker), blodpropp i lungene, væske rundt lungene
- neseblod
- betennelse i tykktarmen (kolitt), munntørrehet, smerter i munnen, betennelse i magen (gastritt) og hemoroider
- betennelse i leveren (hepatitt)
- tørr hud og rødhet i huden
- alopesi (hårtap og tynnere hår), endring i hårfarge
- betennelse i leddene (artritt)
- nyresvikt (inkludert plutselig tap av nyrefunksjon)
- smerter, brystsmerter
- økt nivå av triglyserider i blodet
- økt nivå av kolesterol i blodet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- allergiske reaksjoner forbundet med infusjon av legemidlet nivolumab
- betennelse i hypofysen som er plassert på undersiden av hjernen (hypofysitt), hevelse av skjoldbruskkjertelen (tyreoiditt)
- en forbigående betennelse i nervene som fører til smerter, svakhet og lammelse av armer og ben (Guillain-Barrés syndrom), muskelsvakhet og tretthet uten atrofi (myastenisk syndrom)
- betennelse i hjernen
- øyebetennelse (forårsaker smerte og rødhet)
- betennelse i hjertemuskelen
- blodpropp som har beveget seg gjennom arteriene dine og setter seg fast (embolisme)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), hull i tarmen, brennende eller smertefull følelse i tungen (glossodynia)
- hudsykdom med fortykkede områder med rød hud, ofte med sølvaktige avskallinger (psoriasis)
- elveblest (kløende utslett)
- muskelømheter eller muskelsvakhet som ikke er forårsaket av trening (myopati), benskade i kjeven, en smertefull rift eller unormal forbindelse i vevet i kroppen din (fistel)

- nyrebetennelse
- kollapset lunge med luft stengt inne i rommet mellom lungen og brystet, noe som ofte forårsaker kortpustethet (pneumothorax)

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- betennelse i blodårene i huden (hudvaskulitt)
- økende nedbrytning og tap av galleganger i leveren, og gulsott

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CABOMETYX

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CABOMETYX

Virkestoff er kabozantinib.

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter: Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter: Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 40 mg kabozantinib.

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter: Hver tablett inneholder kabozantinib (S)-malat tilsvarende 60 mg kabozantinib.

Andre innholdsstoffer er:

- **Tablettens innhold:** mikrokrystallinsk cellulose, vannfri laktose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat (se avsnitt 2 for laktoseinnhold).
- **Filmdrasjering:** hypromellose 2910, titandioksid (E171), triacetin, gult jernoksid (E172).

Hvordan CABOMETYX ser ut og innholdet i pakningen

CABOMETYX 20 mg filmdrasjerte tabletter er gule, runde uten delestrek, og merket med "XL" på den ene siden og "20" på den andre siden.

CABOMETYX 40 mg filmdrasjerte tabletter er gule, trekantede uten delestrek, og merket med "XL" på den ene siden og "40" på den andre siden.

CABOMETYX 60 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale uten delestrek, og merket med "XL" på den ene siden og "60" på den andre siden.

CABOMETYX leveres i pakninger som inneholder én plastboks med 30 filmdrasjerte tabletter. Boksen inneholder tre tørkemiddelbeholdere med silikagel og en polyesterspiral for å forhindre skade på de filmdrasjerte tablettene. La beholderne og polyesterspiralen være i boksen. Tørkemiddelbeholderne skal ikke svelges.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

Tilvirker

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrike

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Nederland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 (0)1753 62 77 77

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.