1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMETRIQ® 20 mg Hartkapseln
COMETRIQ® 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat] entsprechend 20 mg oder 80 mg Cabozantinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Die Hartkapseln sind grau und tragen den Aufdruck „XL184 20 mg" in Schwarz auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel enthält ein weißes bis fast weißes Pulver.

Die Hartkapseln sind orange und tragen den Aufdruck „XL184 80 mg" in Schwarz auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel enthält ein weißes bis fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren *rearranged during transfection* (RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen im Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit COMETRIQ sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs Erfahrung hat.

Dosierung

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

Die empfohlene Dosis COMETRIQ beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und drei graue 20-mg-Kapseln. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Es ist damit zu rechnen, dass die Mehrzahl der mit COMETRIQ behandelten Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosissenkung und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt. Die Patienten müssen deshalb in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Beherrschung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der COMETRIQ-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Wenn eine Reduzierung der Dosis notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 100 mg täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und eine graue 20-mg-Kapsel, und danach auf 60 mg täglich, eingenommen als drei graue 20-mg-Kapseln.

Dosisunterbrechungen werden zur Beherrschung von Toxizitäten des Grades 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten des Grades 2 empfohlen.

Dosisreduktionen werden bei Ereignissen empfohlen, die im Fall ihres Fortbestehens zu einem schwerwiegenden oder nicht tolerierbaren Zustand führen würden.

Da die meisten Ereignisse zu einem frühen Zeitpunkt im Behandlungsverlauf auftreten können, muss der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind. Ereignisse, die generell frühzeitig auftreten, sind Hypokalzämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES) sowie gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schmerzen im Mund, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Das Auftreten einiger schwerwiegender Nebenwirkungen (wie beispielsweise einer GI Fistel) hängt möglicherweise von der kumulativen Dosis ab und tritt später im Verlauf der Behandlung auf.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, soll die versäumte Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur Einnahme der nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt.

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

Die Wahl eines alternativen Begleitarzneimittels ohne oder mit einem nur sehr geringen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

Ältere Personen
Bei älteren Personen (≥ 65 Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen. Bei Personen ab 75 Jahren wurde allerdings eine Tendenz zu einer höheren Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) beobachtet.

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die empfohlene Dosis Cabozantinib 60 mg einmal täglich. Eine engmaschige Überwachung der Sicherheitsparameter wird bei diesen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2), da eine Anpassung oder Unterbrechung der Dosis notwendig sein kann. Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe bisher nicht erwiesen sind.

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

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der zulassungsrelevanten klinischen Studie kam es bei 79 % bzw. 72 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten zu Dosissenkungen bzw. Dosisunterbrechungen. Bei 41 % der Patienten waren zwei Dosissenkungen erforderlich. Der mediane Zeitraum bis zur ersten Dosissenkung betrug 43 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 33 Tage. Daher wird in den ersten acht Wochen der Behandlung eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse
Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal mit tödlichem Verlauf, sowie intraabdominale Abszesse beobachtet. Patienten, bei denen vor kurzem eine Radiotherapie durchgeführt wurde, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis oder Divertikulitis) leiden, bei denen der Tumor die Luftröhre, Bronchien oder Speiseröhre infiltriert hat, die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen) oder die unter Komplikationen einer vorausgegangenen Radiotherapie der Brusthöhle (einschließlich des Mediastinums) leiden, sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln überwacht werden. Bei Auftreten von Mukositis nach dem Beginn der Therapie sollten nicht-GI Fisteln gegebenenfalls ausgeschlossen werden. Cabozantinib sollte bei Patienten mit GI Perforation oder einer GI oder nicht-GI Fistel abgesetzt werden.

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

Blutungen
Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten mit Anzeichen für einen Tumorbefall der Luftröhre oder Bronchien oder einer Vorgeschichte mit Hämoptyse vor Einleitung der Behandlung sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten mit schweren Blutungen oder vor kurzem aufgetretener Hämoptyse soll Cabozantinib nicht angewendet werden.

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

Gastrointestinale Störungen
Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis/Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Antidiarrhoika oder Antazida eingeleitet werden, um Dehydratation, Elektrolytstörungen und Gewichtsverlust zu vermeiden. Eine Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wieder auftretenden signifikanten gastrointestinalen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Hypertonie
Unter Cabozantinib wurde Hypertonie, einschließlich hypertensive Krise, beobachtet. Der Blutdruck sollte vor Beginn der Behandlung gut eingestellt sein. Nach Beginn der Behandlung mit Cabozantinib sollte der Blutdruck frühzeitig und regelmäßig überwacht und bei Bedarf mit einer geeigneten blutdrucksenkenden Therapie behandelt werden. Wenn die Hypertonie trotz antihypertensiver Therapie fortbesteht, sollte die Behandlung mit Cabozantinib unterbrochen werden, bis der Blutdruck unter Kontrolle ist. Danach kann die Behandlung mit Cabozantinib in einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Bei schwerer Hypertonie, die trotz Antihypertensiva-Therapie und Reduktion der Cabozantinib-Dosis fortbesteht, sollte Cabozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.

Herzinsuffizienz
Cabozantinib wird mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Dieses Risiko kann durch häufige Nebenwirkungen von Cabozantinib (z. B. Hypertonie, Hypothyreose und arterielle thrombotische Ereignisse) verstärkt werden, die zu einer Herzinsuffizienz führen können. Patienten sollten während der gesamten Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden. Diese unerwünschten Ereignisse sollten umgehend behandelt werden, Dosisunterbrechungen und/oder -anpassungen sollten gegebenenfalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2) und die Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapie sollte bei Patienten, die eine schwere Herzinsuffizienz entwickeln, abgebrochen werden.

Osteonekrose
Unter Cabozantinib wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Cabozantinib-Behandlung soll eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. Vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen oder geplanten zahnärztlichen Operationen soll die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie z.B. Bisphosphonate. Bei Auftreten einer Kieferosteonekrose muss Cabozantinib abgesetzt werden.

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

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

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

Verlängerung des QT-Intervalls
Cabozantinib sollte bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte bei Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt werden oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist während der Behandlung eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen. Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren, die zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen können, sollte mit Vorsicht erfolgen.

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

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

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

Sonstige Bestandteile
Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekte anderer Arzneimittel auf Cabozantinib

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

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

Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts
Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpenhemmers (PPI) Esomeprazol (40 mg täglich über 6 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 100 mg Cabozantinib bei gesunden freiwilligen Probanden führte zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC). Eine Dosisanpassung ist daher nicht angezeigt, wenn Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts (wie z. B. PPI, H_2-Rezeptorantagonisten und Antazida) gleichzeitig mit Cabozantinib angewendet werden.

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

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

Effekte von Cabozantinib auf andere Arzneimittel
Die Wirkung von Cabozantinib auf die Pharmakokinetik von kontrazeptiven Steroiden wurde nicht untersucht. Da nicht gewährleistet werden kann, dass die kontrazeptive Wirkung unbeeinflusst bleibt, wird die Anwendung einer zusätzlichen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, empfohlen.
Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib (siehe Abschnitt 5.2) ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (International Normalized Ratio)-Werte kontrolliert werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft
Es liegen keine Studien über die Anwendung von Cabozantinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben embryo-fetale und teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Cabozantinib sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Cabozantinib erforderlich macht.

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung mit Cabozantinib sind Lungenentzündung, Schleimhautentzündung, Hypokalzämie, Dysphagie, Dehydratation, Lungenembolie und Hypertonie. Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mindestens 20 % der Patienten auftraten) umfassten Diarrhö, PPES, Gewichtsabnahme, Appetitverlust, Übelkeit, Müdigkeit, Dysgeusie, farbliche Veränderungen der Haare, Hypertonie, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen, Schleimhautentzündung, Asthenie und Dysphonie.

Die häufigsten Laborwertanomalien waren erhöhte Werte der Aspartataminotransferase (AST), der Alaninaminotransferase (ALT) und der alkalischen Phosphatase (ALP) sowie Lymphopenie, Hypokalzämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypophosphatämie, Hyperbilirubinämie, Hypomagnesiämie und Hypokaliämie.

Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100),

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei 57 % der Patienten unter Cabozantinib wurde nach Einnahme der ersten Dosis ein Anstieg des Thyroidea stimulierenden Hormons (TSH) über den Normalwert beobachtet, verglichen mit 19 % der Patienten unter Placebo (unabhängig von den Ausgangswerten). Von den Patienten im Cabozantinib-Arm hatten 92 % zuvor eine Thyroidektomie gehabt und 89 % nahmen vor Einnahme der ersten Dosis Schilddrüsenhormone ein.

Tabelle 1: Unter der Behandlung mit Cabozantinib berichtete Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Abszess* (einschließlich viszerale, Haut- und Zahnabszesse), Pneumonie, Follikulitis, Pilzinfektion (einschließlich Haut, Mund und Genitalien)
Gelegentlich	Aspergillom
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitabnahme, Hypokalzämie[c], Hypokaliämie[c], Hypomagnesiämie[c]
Häufig	Dehydratation*, Hypoalbuminurie[c], Hyperbilirubinämie[d], Hypophosphatämie[c]
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Angst, Depression, Verwirrtheit
Gelegentlich	Ungewöhnliche Träume, Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Schlaganfall*, periphere Neuropathie, Parästhesien, Ageusie, Tremor
Gelegentlich	Ataxie, Aufmerksamkeitsstörung, hepatische Enzephalopathie, Bewusstseinsverlust, Sprachstörung, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom*
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Katarakt, Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Ohrenschmerzen, Tinnitus
Gelegentlich	Hypoakusis
Herzerkrankungen	
Häufig	Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz
Gelegentlich	Angina pectoris, supraventrikuläre Tachykardie
Nicht bekannt	Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie*[f]
Häufig	Hypotonie[g], tiefe Venenthrombose*, venöse Thrombose*, arterielle Thrombose*, Blässe, periphere Durchblutungsstörungen mit Kältegefühl
Gelegentlich	Hypertensive Krise[h], arterielle Embolie
Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen
Häufig	Nicht-gastrointestinale (GI) Fistel* (z. B. in der Luftröhre, als Pneumomediastinum, in Trachea und Ösophagus), Lungenembolie*, Blutung der Atemwege* (einschließlich Lunge, Bronchien und Trachea), Aspirationspneumonie
Gelegentlich	Atelektasen, Pharynxödem, Pneumonitis, Pneumothorax
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö*, Übelkeit*, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen*, abdominale Schmerzen[e], Dyspepsie, Dysphagie, Glossodynie
Häufig	GI Perforation*, GI Fistel*, GI Blutung*, Pankreatitis, Hämorrhoiden, Analfissur, Analentzündung, Cheilitis
Gelegentlich	Ösophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Cholelithiasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom*, farbliche Veränderungen der Haare, Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Erythem
Häufig	Hyperkeratose, Akne, Blasen, unnatürliches Haarwachstum, Hautabschälung, Hypopigmentierung der Haut
Gelegentlich	Hautgeschwür, Teleangiektasie
Nicht bekannt	Kutane Vaskulitis

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Häufig	Muskuloskelettaler Brustschmerz, Kieferosteonekrose*
Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Proteinurie*, Dysurie, Hämaturie
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Amenorrhö, Vaginalblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie
Häufig	Gestörte Wundheilung*, Schüttelfrost, Gesichtsödem
Gelegentlich	Zyste, Gesichtsschmerzen, lokalisiertes Ödem
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Anstieg des LDH-Spiegels im Blut, Anstieg des TSH-Spiegels im Blut*[d], Thrombozytopenie[a]
Häufig	Erhöhung von Kreatinin im Blut, Lymphopenie[a], Neutropenie[a], Lipase erhöht
Gelegentlich	Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit, Eosinophilen-Anstieg[b], Thrombozyten-Anstieg[b]

* Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

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

[a] Erniedrigte hämatologische Parameter: Lymphopenie und Lymphozytenzahl erniedrigt, Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl erniedrigt

[b] Erhöhte hämatologische Parameter: Eosinophilenzahl erhöht und Eosinophilie, Thrombozytenzahl erhöht und Thrombozytose

[c] Erniedrigte biochemische Parameter: Hypoalbuminämie und Albumin im Blut erniedrigt, Hypokalzämie und Calcium im Blut erniedrigt, Hypokaliämie und Kalium im Blut erniedrigt, Hypomagnesiämie und Magnesium im Blut erniedrigt, Hypophosphatämie und Phosphat im Blut erniedrigt

[d] Erhöhte biochemische Parameter: Hyperbilirubinämie und Bilirubin in Blut erhöht, Hypothyreose und Thyroidea stimulierendes Hormon im Blut erhöht

[e] Abdominale Schmerzen, abdominale Beschwerden, Ober- und Unterbauchschmerzen

[f] Hypertonie und Blutdruck erhöht

[g] Hypotonie und Blutdruck erniedrigt

[h] In Cometriq-Studien wurden keine Fälle von hypertensiver Krise berichtet; die Häufigkeit beruht auf gepoolten Daten zu Cabozantinib (einschließlich Cabometyx 60 mg Tabletten).

Ein Anstieg des korrigierten QT-Intervalls nach Fridericia (QTcF) um 10–15 ms gegenüber dem Ausgangswert an Tag 29 (aber nicht an Tag 1) nach Beginn der Cabozantinib-Behandlung (mit einer Dosis von 140 mg täglich) wurde in einer kontrollierten klinischen Studie bei Krebspatienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese Wirkung war nicht mit einer Veränderung der kardialen Wellenformmorphologie oder neuen Rhythmen assoziiert. Keiner der mit Cabozantinib behandelten Patienten hatte ein QTcF > 500 ms.

Für Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung der folgenden Nebenwirkungen beachten Sie bitte Abschnitt 4.4: Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse; Thromboembolische Ereignisse; Blutungen; Aneurysmen und Arteriendissektion; Gastrointestinale Störungen; Wundheilungsstörungen; Hypertonie; Osteonekrose; PPES; Proteinurie; PRES.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

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

Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte Cabozantinib ausgesetzt und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Die Stoffwechselparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder soweit klinisch erforderlich kontrolliert werden, um mögliche Veränderungstendenzen beurteilen zu können. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor, ATC-Code: L01EX07

Wirkmechanismus

Cabozantinib ist ein niedermolekularer Wirkstoff, der mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau und an der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET- (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein) und VEGF- (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie RET, den GAS6-Rezeptor (AXL), den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT) und die Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3).

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer ganzen Reihe von präklinischen Tumormodellen zeigte Cabozantinib eine dosisabhängige Hemmung des Tumorwachstums, eine Tumorregression und/oder eine Metastasenhemmung.

Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom mit Wildtyp-RET oder einer RET-Mutation wurde eine Wirksamkeit von Cabozantinib beobachtet.

Klinische Daten des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Zum Vergleich von Cabozantinib (n = 219) mit Placebo (n = 111) wurde eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie bei Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom mit radiographisch dokumentierter Progression der Erkrankung in den 14 Monaten vor Einschluss in die Studie durchgeführt. Hauptziel der Studie war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) von Patienten unter Cabozantinib mit dem von Patienten unter Placebo. Die sekundären Ziele waren der Vergleich der Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS). Zur Beurteilung des PFS und der ORR wurde eine zentralisierte, unabhängige und verblindete Auswertung der bildgebenden Daten durchgeführt. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis entweder eine Krankheitsprogression oder eine nicht akzeptable Toxizität auftrat.

Das Ergebnis der PFS-Analyse auf Basis der zentralen RECIST-Auswertung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied für die Dauer des PFS mit Cabozantinib versus Placebo: die mediane Dauer betrug 11,2 Monate für die Patienten im Cabozantinib-Arm, verglichen mit 4,0 Monaten für Patienten im Placebo-Arm (stratifizierte Hazard Ratio [HR] = 0,28; 95 % KI: 0,19; 0,40; p < 0,0001; Abbildung 1). Die Auswertung zeigte einheitliche Ergebnisse für das PFS in allen Baseline- und demographischen Subgruppen, einschließlich denjenigen mit vorangegangener Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (einschließlich Substanzen, deren Zielstruktur die mit der Antiangiogenese assoziierten Signaltransduktionswege sind), dem RET-Mutationsstatus (einschließlich Patienten, die nachweislich keine RET-Mutationen aufweisen), einer vorherigen Krebs- oder Radiotherapie oder dem Vorliegen von Knochenmetastasen.

Die ORR betrug 27,9 % für Patienten im Cabozantinib-Arm und 0 % im Placebo-Arm (p < 0,0001; Tabelle 2). Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug bei den Patienten im Cabozantinib-Arm 14,6 Monate (95 % KI: 11,1; 17,5).

Siehe Abbildung 1

Die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens (OS) wurde nach dem Auftreten von 218 Ereignissen (Todesfällen) durchgeführt und zeigt einen Trend zu einer Zunahme des medianen Überlebens von 5,5 Monaten im Cabozantinib-Arm: Median (Monate) 26,6 unter Cabozantinib vs. 21,1 unter Placebo (HR = 0,85 [95 % KI: 0,64; 1,12], p = 0,2409).

Siehe Abbildung 2 und Tabelle 2 auf Seite 7

RET-Mutationsstatus

Von den 215 Patienten, deren Daten zur Ermittlung des Mutationsstatus ausreichend waren, wurden 78,6 % (n = 169) als positiv für eine *RET*-Mutation eingestuft (126 davon waren positiv für die M918T-Mutation) und 21,4 % (n = 46) als negativ. Bei zusätzlichen 115 Teilnehmern konnte der *RET*-Mutationsstatus nicht ermittelt werden oder war unklar. Alle drei Subgruppen zeigten eine Zunahme des PFS im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (HR 0,23; 0,53 bzw. 0,30 für die Subgruppen mit positivem, negativem und unbekanntem *RET*-Mutationsstatus). Die in diesen Subgruppen gemessenen objektiven Ansprechraten waren im Allgemeinen konsistent mit den PFS-Ergebnissen, wobei die Subgruppen mit positivem, negativem oder unbekanntem *RET*-Mutationsstatus, Tumoransprechraten von 32 %, 22 % bzw. 25 % zeigten.

Eine weitere genetische Analyse zeigte, dass ein geringer Anteil der Patienten somatische Tumormutationen in *HRAS*, *KRAS* oder *NRAS* aufwies. Diese Patienten (n = 16) zeigten eine signifikante Verlängerung des PFS (HR von 0,15) und eine objektive Ansprechrate von 31 %. Bei Patienten mit negativem *RET*-Mutationsstatus ohne Nachweis einer RAS-Mutation (n = 33) zeigte sich ein geringerer Nutzen für das PFS unter Cabozantinib (HR von 0,87) und eine niedrigere Ansprechrate von 18 % verglichen mit anderen Mutationssubgruppen.

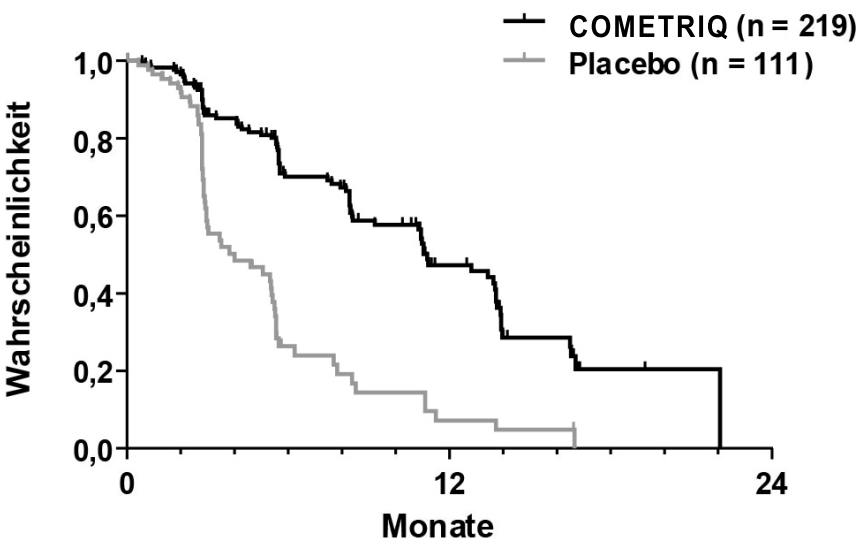
Eine signifikante Verbesserung des OS wurde in der Subgruppe von Patienten beobachtet, die positiv für die *RET* M918T-Mutation waren (n = 81/219 Cabozantinib-Arm): 44,3 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 18,9 Monate im Placebo-Arm (HR = 0,60; p = 0,0255). Keine Verbesserung in Bezug auf das OS zeigte sich bei den *RET* M918T-negativen Subgruppen und solchen mit unbekanntem Mutationsstatus.

Siehe Abbildung 3 auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cabozantinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von malignen soliden Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben



Zahl der Patienten mit Risiko								
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21
COMETRIQ	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

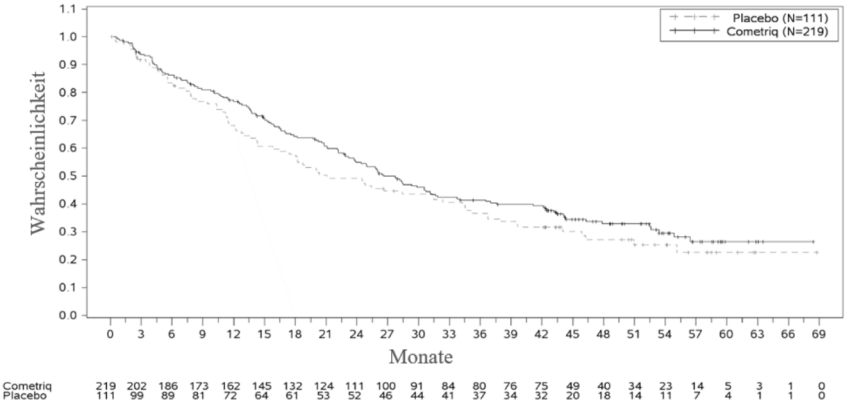


Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit

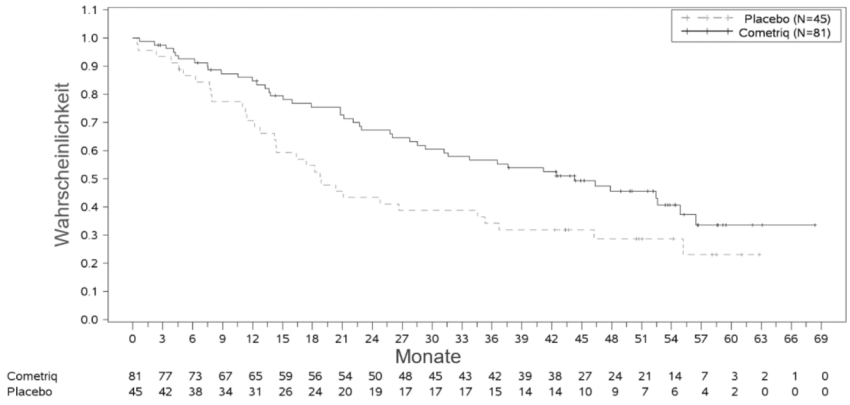
	Cabozantinib	Placebo
Medianes progressionsfreies Überleben	11,2 Monate	4,0 Monate
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p < 0,0001	
Medianes Gesamtüberleben	26,6 Monate	21,1 Monate
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
Gesamtansprechrate[a] (95 % KI)	27,9 % (21,9 %; 34,5 %)	0 %
	p < 0,0001	
Ansprechdauer; Median (95 % KI)	14,6 Monate (11,1; 17,5)	N/Z
Krankheitskontrollrate[b] (95 % KI)	55,3 % (48,3 %; 62,2 %)	13,5 % (7,6 %; 21,6 %)
Calcitonin Ansprechrate[a]	47 % (49/104)[c]	3 % (1/40)[c]
CEA Ansprechrate[a]	33 % (47/143)[c]	2 % (1/55)[c]

[a] Ansprechrate = vollständiges (Complete Response, CR) + partielles Ansprechen (Partial Response, PR)

[b] Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) = stabiles Krankheitsbild (Stable Disease, SD) + Gesamtansprechrate (ORR)

[c] Schließt Patienten ein, die für das Ansprechen auswertbar waren.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des OS von Teilnehmern mit *RET* M918T-Mutation



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Cabozantinib treten maximale Cabozantinib-Plasmakonzentrationen 2 bis 5 Stunden nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile zeigen einen zweiten Resorptionsgipfel ungefähr 24 Stunden nach der Einnahme, was darauf schließen lässt, dass Cabozantinib möglicherweise einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt.

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

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

Es konnte keine Bioäquivalenz zwischen den Cabozantinib-Darreichungsformen als Kapsel und Tablette nach Gabe einer 140 mg Einzeldosis bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Für C_{max} wurde ein Anstieg um 19 % bei der Tablettenformulierung (CABOMETYX) im Vergleich zur Kapselformulierung (COMETRIQ) beobachtet. Die AUC war zwischen der Darreichungsformen als Tablette (CABOMETYX) und Kapsel (COMETRIQ) ähnlich (< 10 % Unterschied).

Verteilung

Cabozantinib bindet in hohem Maße an menschliche Plasmaproteine mit einer *in-vitro*-Plasmaproteinbindung von ≥ 99,7 %. Das auf der Grundlage eines populationspharmakokinetischen (PK) Modells ermittelte Verteilungsvolumen (V/F) beträgt ungefähr 349 l (SE: ± 2,73 %). Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion war die Proteinbindung nicht verändert.

Biotransformation

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

Cabozantinib ist ein Substrat für den CYP3A4-Metabolismus *in vitro*, da ein neutralisierender Antikörper gegen CYP3A4 die Bildung des Metaboliten XL184 N-Oxid in einer NADPH-katalysierten humanen Lebermikrosomen (HLM)-Inkubation um > 80 % hemmte. Im Gegensatz dazu hatten neutralisierende Antikörper gegen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1 keine Wirkung auf die Bildung von Cabozantinib-Metaboliten. Ein neutralisierender Antikörper gegen CYP2C9 zeigte nur eine minimale Wirkung auf die Metabolitenbildung von Cabozantinib (d. h. eine Reduktion um < 20 %).

Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit von Cabozantinib lag in Einzeldosis-Studien bei gesunden Probanden bei etwa 120 Stunden. Die mittlere Clearance (CL/F) im Steady State wurde bei Krebspatienten in einer Populations-PK-Analyse auf ungefähr 4,4 l/h geschätzt. Innerhalb eines 48-tägigen Probenzeitraums nach Gabe einer Einzeldosis von ^{14}C-Cabozantinib wurden bei gesunden Probanden etwa 81 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität wiedergefunden, und zwar 54 % in den Fäzes und 27 % im Urin.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

Ethnie
Es liegen keine Daten vor, die zur Ermittlung eines Unterschieds in der PK auf Grund der ethnischen Abstammung herangezogen werden könnten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten: In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung über eine Dauer von bis zu 6 Monaten, die an Ratten und Hunden durchgeführt wurden, waren die Zielorgane für die Toxizität der GI-Trakt, das Knochenmark, Lymphgewebe, die Nieren und das Nebennierengewebe sowie der Reproduktionstrakt. Der NOAEL (no observed adverse effect level) für diese Befunde lag unter der klinischen Exposition in der vorgesehenen therapeutischen Dosis.

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

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

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

Juvenile Ratten (vergleichbar mit einer pädiatrischen Population älter als 2 Jahre) zeigten nach Gabe von Cabozantinib erhöhte Leukozytenparameter, eine verminderte Hämatopoese, ein im Pubertätsstadium befindliches/unausgereiftes Fortpflanzungssystem bei weiblichen Tieren (ohne verzögerte Öffnung der Vagina), Zahnfehlstellungen, einen verringerten Knochenmineralgehalt und verminderte Knochendichte, Leberpigmentierung und Gallengangshyperplasie. Die Befunde an Uterus/Eierstöcken sowie die verminderte Hämatopoese waren reversibel, die veränderten Knochenparameter und die Leberpigmentierung nicht. Juvenile Ratten vergleichbar mit einer pädiatrischen Population < 2 Jahre wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure

Kapselhülse
Gelatine
Eisen(II,III)-oxid (E 172) (nur 20-mg-Kapseln)
Eisen(III)-oxid (E 172) (nur 80-mg-Kapseln)
Titandioxid (E 171)

Drucktinte
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit Folie versiegelte PVC/PE/PCTFE-Alu-Blisterpackungen, versiegelt in einer zweiten heißversiegelten Kartonverpackung.

Blisterkarten mit entweder:
21 × 20-mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)
7 × 20-mg-Kapseln und 7 × 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)
21 × 20-mg-Kapseln und 7 × 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

28-Tage-Packung mit:
84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 × 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)
56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 × 20 mg und 7 × 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)
112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 × 20 mg und 7 × 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/890/001
21 × 20 mg-Kapseln (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

EU/1/13/890/002
7 × 20-mg-Kapseln und 7 × 80-mg-Kapseln (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

EU/1/13/890/003
21 × 20-mg-Kapseln und 7 × 80-mg-Kapseln (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 7 Tage)

EU/1/13/890/004
84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 × 20 mg) (Dosis von 60 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

EU/1/13/890/005
56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 × 20 mg und 7 × 80 mg) (Dosis von 100 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

EU/1/13/890/006
112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 × 20 mg und 7 × 80 mg) (Dosis von 140 mg/Tag, ausreichend für 28 Tage)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. März 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

Ausführliche Informationen zu diesem

Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Deutschland:
VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig

Österreich:
REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Deutschland/Österreich:
PACKUNGSGRÖSSEN
Dosis 60 mg/Tag: 84 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 × 20 mg), ausreichend für 28 Tage
Dosis 100 mg/Tag: 56 Kapseln (4 Blisterkarten mit 7 × 20 mg und 7 × 80 mg), ausreichend für 28 Tage
Dosis 140 mg/Tag: 112 Kapseln (4 Blisterkarten mit 21 × 20 mg und 7 × 80 mg), ausreichend für 28 Tage

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt