

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película

CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película

CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 15,54 mg de lactosa.

CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 40 mg de cabozantinib.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 31,07 mg de lactosa.

CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 60 mg de cabozantinib.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 46,61 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos son amarillos, de forma redonda sin ranura y con la inscripción « XL » en una cara del comprimido y « 20 » en la otra.

CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos son amarillos, de forma triangular sin ranura y con la inscripción « XL » en una cara del comprimido y « 40 » en la otra.

CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos son amarillos, de forma ovalada sin ranura y con la inscripción « XL » en una cara del comprimido y « 60 » en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de células renales (CCR)

CABOMETYX está indicado como monoterapia para el carcinoma de células renales avanzado:

- como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con riesgo intermedio o elevado (ver sección 5.1),
- en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) (ver sección 5.1).

CABOMETYX, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (ver sección 5.1).

Carcinoma hepatocelular (CHC)

CABOMETYX está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

CABOMETYX está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) localmente avanzado o metastásico, refractario o no elegible a yodo radiactivo (RAI) que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con CABOMETYX se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Posología

CABOMETYX comprimidos y cabozantinib cápsulas no son bioequivalentes y no se deben utilizar de manera intercambiable (ver sección 5.2).

CABOMETYX como monoterapia

Para el CCR, el CHC y el CDT, la dosis recomendada de CABOMETYX es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

CABOMETYX en combinación con nivolumab en el CCR avanzado en primera línea

La dosis recomendada de CABOMETYX es 40 mg diarios en combinación con nivolumab administrado por vía intravenosa a 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento con nivolumab debe continuar hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (para la posología, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, en monoterapia, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

Cuando CABOMETYX se administra en combinación con nivolumab, se recomienda reducir la dosis a 20 mg de CABOMETYX diarios, y posteriormente a 20 mg en días alternos (para la modificación del tratamiento recomendada para nivolumab, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common terminology criteria for adverse events

(CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de acontecimientos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de CABOMETYX según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis Añadir medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo.	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración del tratamiento.
Elevación de las enzimas hepáticas para pacientes con CCR tratados con CABOMETYX en combinación con nivolumab	
ALT o AST > 3 veces el LSN pero ≤ 10 veces el LSN sin bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Interrumpir CABOMETYX y nivolumab hasta que estas reacciones adversas se hayan resuelto a Grado ≤ 1 Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab). Después de la recuperación se puede valorar reiniciar con un único medicamento o secuencialmente con ambos medicamentos. Si se reinicia con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab.
ALT o AST > 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Discontinuar de forma permanente CABOMETYX y nivolumab. Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab).

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

No es necesario ajustar la dosis en función de la etnia (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis. Dado que sólo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global (ver las secciones 4.4 y 5.2). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia cardíaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.2 pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre una posología.

Forma de administración

CABOMETYX es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar CABOMETYX y una hora después de hacerlo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que la mayoría de las reacciones adversas se manifiestan en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones adversas que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir de forma temporal la interrupción o reducción de la dosis de la terapia con cabozantinib (ver la sección 4.2):

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días.

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab en el carcinoma de células renales avanzado de primera línea, la reducción de la dosis y la interrupción de la dosis de cabozantinib a consecuencia de un AA se produjo en un 54,1% y un 73,4% de pacientes en el ensayo clínico (CA2099ER). Se precisaron dos reducciones de dosis en el 9,4% de pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 106 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 68 días.

En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, se produjeron reducciones de dosis e interrupciones de la dosis en el 62% y el 84%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CELESTIAL). Se requirieron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de la dosis fue de 28 días. Se recomienda un control más estrecho en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

En el carcinoma diferenciado de tiroides, se produjeron reducciones e interrupciones de dosis en el 56% y el 72%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (COSMIC-311). El 22% de los pacientes necesitaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 57 días y hasta la primera interrupción de dosis fue de 30 días.

Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumentos en alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y vigilar de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con empeoramiento de las pruebas de función hepática que se considera relacionado con el tratamiento con cabozantinib (cuando no hay una causa alternativa evidente), se deben seguir las pautas de modificación de dosis de la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab, se ha notificado mayor frecuencia de elevaciones de ALT y AST de grado 3 y 4 relacionados con la monoterapia con cabozantinib en pacientes con CCR avanzado (ver la sección 4.8). Deben controlarse las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se deben seguir las guías de manejo clínico para ambos medicamentos (ver la sección 4.2 y consultar la ficha técnica de nivolumab).

Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver también las secciones 4.2 y 5.2). Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. No se recomienda el uso de cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C, ver la sección 4.2).

Encefalopatía hepática

En el estudio de CHC (CELESTIAL), la encefalopatía hepática se notificó con mayor frecuencia en el grupo de cabozantinib que en el de placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, apetito disminuido y anomalías electrolíticas. En pacientes con CHC con hígado comprometido, estos efectos no hepáticos pueden ser factores desencadenantes del desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática.

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas GI graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos gastrointestinales (GI)

Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor oral fueron algunos de los acontecimientos GI notificados con mayor frecuencia (ver sección 4.8). Se debe implementar un tratamiento médico inmediato, que incluya tratamiento de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. En caso de reacciones adversas GI significativas persistentes o recurrentes se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la interrupción permanente de cabozantinib (ver Tabla 1).

Acontecimientos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido embolismo pulmonar, y tromboembolismo arterial, en algunos casos letales, con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se observó trombosis de la vena porta con cabozantinib, incluyendo un episodio mortal. Los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta parecían estar en mayor riesgo de desarrollar trombosis de la vena porta. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave, algunas veces mortales, con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten o estén en riesgo de sufrir una hemorragia considerable.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron acontecimientos hemorrágicos letales con una mayor incidencia con cabozantinib que con placebo. Los factores de riesgo que predisponen a la hemorragia grave en la población con CHC avanzado pueden incluir la invasión tumoral de los vasos sanguíneos principales y la presencia de cirrosis hepática subyacente que provoca varices esofágicas, hipertensión portal y trombocitopenia. El estudio CELESTIAL excluyó a los pacientes con tratamiento concomitante anticoagulante o antiagregantes plaquetarios. También se excluyeron de este estudio los sujetos con varices no tratadas o tratadas de forma incompleta, varices con sangrado o alto riesgo de sangrado.

El estudio de cabozantinib en combinación con nivolumab en primera línea en CCR avanzado (CA2099ER) excluyó pacientes con anticoagulantes a dosis terapéuticas.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Trombocitopenia

En el estudio de CHC (CELESTIAL) y en el estudio de CDT (COSMIC-311), se notificó trombocitopenia y disminución de plaquetas. Durante el tratamiento con cabozantinib se deben controlar los niveles de plaquetas y la dosis se debe modificar en función de la gravedad de la trombocitopenia (ver Tabla 1).

Complicaciones de cicatrización

Se han observado complicaciones de cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía dental o procedimientos dentales invasivos. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva, con la utilización de cabozantinib. La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. En caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos, la dosis de cabozantinib se debe interrumpir hasta que la tensión arterial esté controlada, tras lo cual se puede reanudar cabozantinib a una dosis reducida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Osteonecrosis

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con la utilización de cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

Síndrome de eritrodiseestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodiseestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas,

incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SEPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Alteración tiroidea

En todos los pacientes se recomienda la medición inicial en laboratorio de la función tiroidea. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica estándar antes del inicio del tratamiento con cabozantinib. Todos los pacientes se deben vigilar estrechamente para detectar signos y síntomas de alteración tiroidea durante el tratamiento con cabozantinib. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con cabozantinib. Los pacientes que desarrollan alteración tiroidea deben tratarse según práctica clínica estándar.

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se ha observado hipocalcemia con cabozantinib con mayor frecuencia y/o mayor gravedad (incluyendo grados 3 y 4) en pacientes con cáncer de tiroides en comparación con pacientes con otros cánceres. Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib (ver sección 4.5).

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina) (ver sección 4.5).

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg de sodio) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios *in vitro* demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición (ver sección 5.2). Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

El efecto de cabozantinib en la farmacocinética de warfarina no se ha estudiado. Puede ser posible una interacción con warfarina. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedarse embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse “métodos anticonceptivos eficaces”, deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera (ver sección 4.5).

Embarazo

No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe utilizar cabozantinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con cabozantinib.

Lactancia

Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos (ver sección 5.3). Se debe aconsejar a los pacientes de ambos sexos que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Con el tratamiento con cabozantinib se han asociado reacciones adversas como fatiga y debilidad. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Cabozantinib como monoterapia

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves asociadas con el medicamento más frecuentes en la población con CCR (incidencia $\geq 1\%$) son dolor abdominal, diarrea, náuseas, hipertensión, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vómitos, deshidratación, fatiga, astenia, apetito disminuido, trombosis venosa profunda, mareos, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, fatiga, náuseas, apetito disminuido, SEPP, hipertensión, peso disminuido, vómitos, disgeusia, estreñimiento y AST elevada. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, astenia, fatiga, SEPP, diarrea, hiponatremia, vómitos, dolor abdominal y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, apetito disminuido, SEPP, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos.

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población DTC (con una incidencia de $\geq 1\%$) son diarrea, embolia pulmonar, disnea, trombosis venosa profunda, hipertensión e hipocalcemia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población DTC incluyeron diarrea, SEPP, hipertensión y fatiga.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados para los pacientes tratados con cabozantinib como monoterapia en CCR, CHC y CDT (n=1043) o notificadas con el uso de cabozantinib tras su comercialización se listan en la Tabla 2. Las reacciones adversas se listan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos o con el uso tras su comercialización en pacientes tratados con cabozantinib en monoterapia

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	absceso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia, trombocitopenia
Frecuentes	neutropenia, linfopenia
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia
Frecuentes	deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, cefalea, mareos
Frecuentes	neuropatía periférica ^a
Poco frecuentes	convulsiones, accidente cerebrovascular
No conocida	síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos del oído y el laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	
No conocida	infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión, hemorragia ^{b*}
Frecuentes	trombosis venosa ^c ; trombosis arterial
Poco frecuentes	crisis hipertensiva
No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea [*] , náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia,
Frecuentes	perforación gastrointestinal [*] , pancreatitis, fístula [*] , enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	encefalopatía hepática [*]
Poco frecuentes	hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción
Frecuentes	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor en extremidades
Frecuentes	espasmos musculares, artralgia
Poco frecuentes	osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico
Exploraciones complementarias^d	
Muy frecuentes	peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada
Frecuentes	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	complicaciones en la cicatrización de las heridas ^e

^aPara una mayor caracterización, ver la sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^a Incluyendo la polineuropatía; la neuropatía periférica es principalmente sensorial.

^b Incluyendo la epistaxis como reacción adversa notificada con mayor frecuencia

^c Todas las trombosis venosas, incluida la trombosis venosa profunda

^d En base a las reacciones adversas notificadas

^e Alteración en la cicatrización, complicación en el lugar de la incisión y dehiscencia de la herida .

Cabozantinib en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea

Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administra cabozantinib en combinación con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab antes de iniciar el tratamiento. Para información adicional sobre el perfil de seguridad de nivolumab en monoterapia, consultar la ficha técnica de nivolumab.

En los datos agrupados de cabozantinib 40 mg diarios en combinación con nivolumab 240 mg cada dos semanas en CCR (n =320), con un seguimiento mínimo de 16 meses, las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, neumonitis, embolismo pulmonar, neumonía, hiponatremia, fiebre, insuficiencia suprarrenal, vómitos, deshidratación.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) son diarrea, fatiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, dolor musculoesquelético, hipertensión, erupción, hipotiroidismo, disminución del apetito, náuseas, dolor abdominal. La mayoría de reacciones adversas fueron leves y moderadas (Grados 1 o 2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en el estudio clínico de cabozantinib en combinación con nivolumab se listan en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias.

Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas con cabozantinib en combinación con nivolumab

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección respiratoria del tracto superior
Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	eosinofilia

Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	hipofisitis, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica
Poco frecuentes	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuente	miocarditis
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión
Frecuentes	trombosis ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^b , glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
Poco frecuentes	psoriasis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular,
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	proteinuria
Frecuentes	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, fiebre, edema
Frecuentes	dolor, dolor torácico

Exploraciones complementarias^e	
Muy frecuentes	ALT elevada, AST elevada, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglucemia, linfopenia, fosfatasa alcalina elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, trombocitopenia, creatinina elevada, anemia, leucopenia, hiperpotasemia, neutropenia, hipercalcemia, hipoglucemia, hipopotasemia, bilirrubina total elevada, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso
Frecuentes	colesterol en sangre elevado, hipertrigliceridemia

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 pueden no ser totalmente atribuibles a cabozantinib solo sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o de nivolumab utilizado en combinación.

- ^a Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa, trombosis venosa de las extremidades
- ^b Se han notificado casos mortales.
- ^c Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa
- ^d Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral
- ^e Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio con la excepción de disminución de peso, colesterol en sangre elevado e hipertrigliceridemia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg como monoterapia una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo y en el CHC después de una terapia sistémica previa y en el CDT en pacientes refractarios o no aptos para el yodo radiactivo (RAI) que han progresado durante o tras terapia sistémica previa o en pacientes que recibieron CABOMETYX 40 mg diarios por vía oral en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea (sección 5.1).

Perforación gastrointestinal (GI) (ver sección 4.4)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con cabozantinib (4/467). Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

En el estudio de CDT (COSMIC-311), se notificó una perforación gastrointestinal de grado 4 en un paciente (0,8%) de los tratados con cabozantinib, que se produjo tras 14 semanas de tratamiento.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de perforación GI fue de 1,3% (4/320) de pacientes tratados. Un caso fue de grado 3, dos de grado 4 y uno fue de grado 5 (mortal).

Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib.

Encefalopatía hepática (ver sección 4.4)

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR (METEOR, CABOSUN y CA2099ER) y en el estudio de CDT (COSMIC-311).

Diarrea (ver sección 4.4)

En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa (METEOR), se notificó diarrea en el 74% de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (245/331); acontecimientos de grado 3-4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con cabozantinib (251/467), acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y suspensiones en el 84/467 (18%), 69/467 (15%) y 5/467 (1%) de los sujetos, respectivamente.

En el estudio de CDT (COSMIC-311), la diarrea se notificó en un 51% de los pacientes tratados con cabozantinib (64/125); Acontecimientos de grado 3-4 en un 7,2%. La diarrea llevó a una reducción de dosis y a la interrupción en 13/125 (10%) y 20/125 (16%) de sujetos respectivamente.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER), la incidencia de diarrea se notificó en el 64,7% (207/320) de pacientes tratados; acontecimientos de grado 3-4 en el 8,4% (27/320). La mediana de tiempo hasta el inicio de los acontecimientos fue de 12,9 semanas. Hubo retraso y reducción de la dosis en un 26,3% (84/320) e interrupciones de dosis en un 2,2% (7/320) de pacientes con diarrea, respectivamente.

Fístulas (ver sección 4.4)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron fístulas en el 1,5% (7/467) de los pacientes con CHC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

En el estudio de CDT (COSMIC-311), no se notificaron casos de fístulas en los pacientes tratados con cabozantinib.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de fístula se notificó en 0,9% (3/320) de pacientes tratados y la intensidad fue de grado 1.

En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales.

Hemorragia (ver sección 4.4)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (7/331). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de hemorragia \geq grado 3 fue del 1,9% (6/320) de pacientes tratados.

En el estudio de CDT (COSMIC-311), la incidencia de acontecimientos de hemorragia grave (grado ≥ 3) fue del 2,4% en los pacientes tratados con cabozantinib (3/125). La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

En el programa clínico de cabozantinib ha habido incidencias de hemorragias letales.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (ver sección 4.4)

No se notificó ningún caso de SEPR en los estudios METEOR, CABOSUN, CA2099ER o CELESTIAL, pero se ha notificado SEPR en un paciente en el estudio de CDT (COSMIC-311) y de forma rara en otros ensayos clínicos (en 2/4872 sujetos; 0,04%).

Elevación de la enzimas hepáticas cuando cabozantinib se combina con nivolumab en CCR

En un ensayo clínico de pacientes con CCR previamente no tratados que recibieron cabozantinib en combinación con nivolumab, se observó una incidencia más alta de ALT elevada (10,1%) y AST elevada (8,2%) de grados 3 y 4 en relación a cabozantinib en monoterapia en pacientes con CCR avanzado (ALT elevada del 3,6% y AST elevada del 3,3% en el estudio METEOR). La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT o AST elevadas de grado ≥ 2 fue de 10,1 semanas (rango: 2 a 106,6 semanas, n=85). En pacientes con ALT o AST elevadas de grado ≥ 2 las elevaciones se resolvieron hasta grado 0-1 en un 91% con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,29 semanas (rango: 0,4 a 108,1 semanas).

Entre los 45 pacientes con elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 que reanudaron el tratamiento con cabozantinib (n=10) o con nivolumab (n=10) administrados en monoterapia o con ambos (n=25), se observó recurrencia de elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 en 4 pacientes tratados con cabozantinib, en 3 pacientes tratados con nivolumab y en 8 pacientes que recibieron cabozantinib y nivolumab.

Hipotiroidismo

En el estudio en CCR tras terapia previa dirigida a VEGF (METEOR), la incidencia de hipotiroidismo fue del 21% (68/331).

En el estudio en CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de hipotiroidismo fue del 23% (18/78) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio en CHC (CELESTIAL), la incidencia de hipotiroidismo fue del 8,1% (38/467) en los pacientes tratados con cabozantinib y los acontecimientos de grado 3 en el 0,4% (2/467).

En el estudio de CDT (COSMIC-311), la incidencia de hipotiroidismo fue del 2,4% (3/125), todos grado 1-2, ninguno precisó modificación del tratamiento.

En combinación con nivolumab en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado (CA2099ER) la incidencia de hipotiroidismo fue del 35,6% (114/320) de pacientes tratados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de cabozantinib. No se han establecido los posibles síntomas de sobredosis.

En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de cabozantinib y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad semanal como mínimo, o la que se considere apropiada para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: L01EX07.

Mecanismo de acción

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosin quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacoresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinastas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosin quinastas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosin quinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.

Efectos farmacodinámicos

Cabozantinib demostró inhibir el crecimiento tumoral relacionado con la dosis, regresión tumoral y/o inhibición de metástasis en una gran variedad de modelos de tumores preclínicos.

Electrofisiología cardiaca:

En un ensayo clínico controlado en pacientes con cáncer medular de tiroides se observó un incremento, con respecto al valor inicial, del intervalo QT (usando la corrección de Fridericia, QTcF) de 10 – 15 ms en el Día 29 (pero no en el Día 1) después del inicio del tratamiento con cabozantinib (a una dosis de 140 mg diarios). Este efecto no se asoció con cambios en la morfología de las formas de onda cardiacas ni con nuevos ritmos. Ningún sujeto tratado con cabozantinib presentó un QTcF >500 ms confirmado, ni tampoco lo hizo ningún sujeto tratado con cabozantinib en los estudios en CCR o CHC (a una dosis de 60 mg).

Eficacia clínica y seguridad

Carcinoma de células renales

Estudio aleatorizado en pacientes con CCR que han recibido terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (METEOR)

La seguridad y eficacia de CABOMETYX para el tratamiento del carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se ha evaluado en un estudio de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico (METEOR). Los pacientes (N=658) con CCR avanzado con un componente de células claras que habían recibido anteriormente al menos 1 inhibidor del receptor tirosin quinasa del VEGF (VEGFR TKI) fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir cabozantinib (N=330) o everolimus (N=328). Los pacientes podían haber recibido otros tratamientos previos, incluidas citocinas, y anticuerpos con acción selectiva sobre VEGF, el receptor de muerte programada 1 (PD-1), o sus ligandos. Se permitieron en el estudio pacientes con metástasis cerebrales tratadas. Un comité de revisión radiológica independiente realizó de forma enmascarada la evaluación de la supervivencia libre de progresión (SLP), y el análisis principal se llevó a cabo entre los primeros 375 sujetos aleatorizados. Las variables de eficacia secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas.

La demografía y las características de la enfermedad iniciales fueron similares entre los grupos de cabozantinib y de everolimus. La mayoría de los pacientes eran varones (75%), con una edad mediana de 62 años. Setenta y un por ciento (71%) recibieron únicamente un VEGFR TKI previo; de estos pacientes el 41 % recibió sunitinib como su único VEGFR TKI previo. Según los criterios del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) sobre la categoría de riesgo pronóstico, el 46 % eran favorables (0 factores de riesgo), el 42 % eran intermedios (1 factor de riesgo) y el 13% eran desfavorables (2 o 3 factores de riesgo). Cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes presentaban 3 o más órganos con enfermedad metastásica, incluido pulmón (63%), ganglios linfáticos (62%), hígado (29%) y hueso (22%). La duración mediana del tratamiento fue de 7,6 meses (intervalo 0,3 – 20,5) para los pacientes tratados con cabozantinib y de 4,4 meses (intervalo 0,21 – 18,9) para los pacientes que recibieron everolimus.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para cabozantinib en comparación con everolimus (Figura 1 y Tabla 4). En el punto del análisis de la SLP, se realizó un análisis intermedio planeado de SG y no alcanzó el límite intermedio de significación estadística (202 eventos, HR =0,68 [0,51, 0,90], p=0,006). En un análisis intermedio posterior no planeado de SG, se demostró una mejora estadísticamente significativa para los pacientes asignados aleatoriamente a cabozantinib en comparación con everolimus (320 eventos, mediana de 21,4 meses frente a 16,5 meses; HR=0,66 [0,53,

0,83], p=0,0003; Figura 2). Se observaron resultados comparables para SG, con un análisis de seguimiento (descriptivo) a los 430 eventos.

Asimismo, los análisis exploratorios de la SLP y la SG en la población ITT han mostrado resultados coherentes a favor de cabozantinib en comparación con everolimus entre los diferentes subgrupos según edad (<65 frente a ≥65, sexo, grupo de riesgo conforme a MSKCC (favorable, intermedio, desfavorable), estatus ECOG (0 frente a 1), tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la aleatorización (<1 año frente a ≥1 año), estatus MET tumoral (alto -frente a- bajo -frente a- desconocido), metástasis óseas (ausencia frente a presencia), metástasis viscerales (ausencia frente a presencia), metástasis viscerales y óseas (ausencia frente a presencia), número de tratamientos VEGFR-TKI previos (1 frente a ≥2), duración del primer tratamiento VEGFR-TKI (≤6 meses frente a >6 meses).

En la Tabla 5 se resumen los resultados de la tasa de respuesta objetiva.

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión según un comité de revisión radiológica independiente, en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (primeros 375 sujetos aleatorizados) (METEOR)

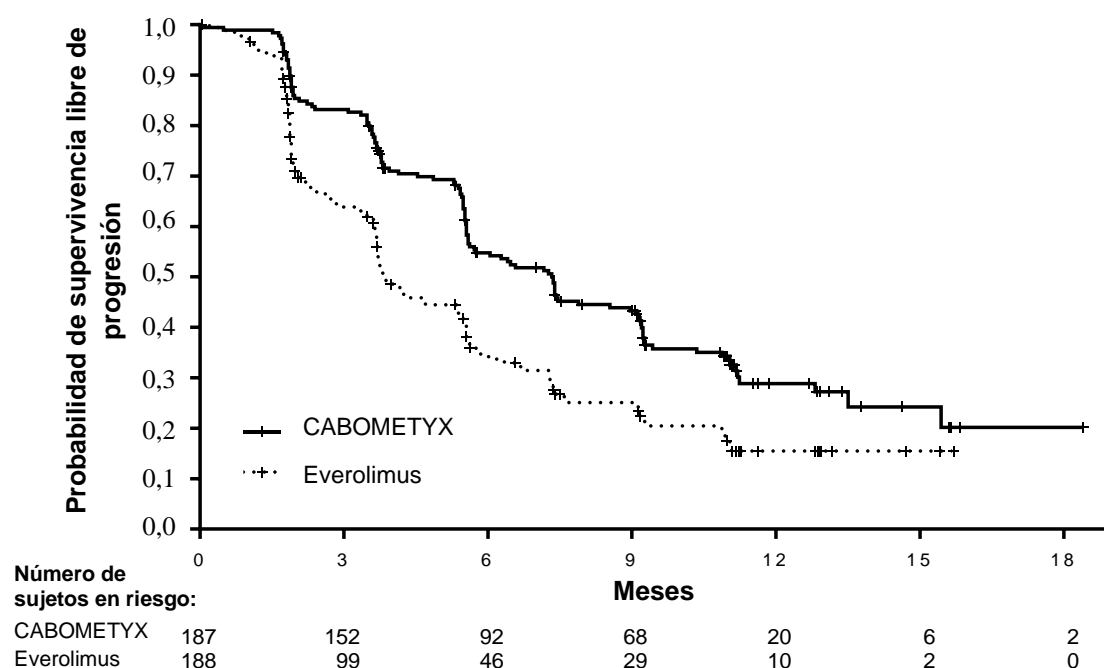


Tabla 4: Resumen de los resultados de SLP según un comité de revisión radiológica independiente en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (METEOR)

Variable	Población del análisis SLP principal		Población con intención de tratar	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediana SLP (IC 95 %), meses	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 (IC 95 %), valor de p ¹	0,58 (0,45, 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p<0,0001	

¹ prueba del orden logarítmico estratificada

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (METEOR)

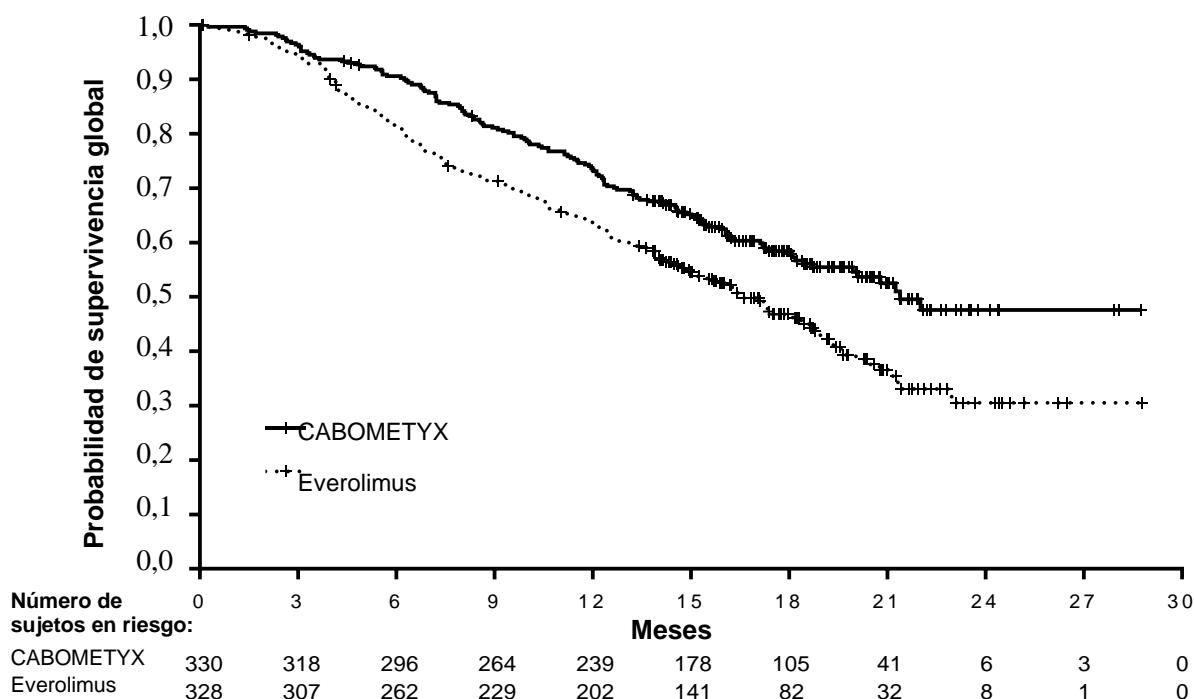


Tabla 5: Resumen de los resultados de la TRO según la revisión del comité de radiología independiente (CRI) y la revisión del investigador, en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Variable	Análisis principal de la TRO principal según CRI - Población con intención de tratar		TRO según la revisión del investigador - Población con intención de tratar	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
TRO (solo respuestas parciales) (IC 95 %)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
valor de p ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Respuesta parcial	17 %	3 %	24 %	4 %
Mediana de tiempo hasta la primera respuesta, meses (IC 95 %)	1,91 (1,6, 11,0)	2,14 (1,9, 9,2)	1,91 (1,3, 9,8)	3,50 (1,8, 5,6)
Enfermedad estable como mejor respuesta	65 %	62%	63%	63%
Enfermedad progresiva como mejor respuesta	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ prueba de chi-cuadrado

Estudio aleatorizado en pacientes con carcinoma de células renales sin tratamiento previo (CABOSUN)

La seguridad y eficacia de CABOMETYX para el tratamiento del carcinoma de células renales sin tratamiento previo se han evaluado en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico (CABOSUN). Los pacientes (N=157) con CCR localmente avanzado o metastásico con un componente de células claras, no tratados previamente se aleatorizaron (1:1) a recibir cabozantinib (N=79) o sunitinib (N=78). Los pacientes debían tener enfermedad de riesgo intermedio o elevado según las categorías de grupos de riesgo definidas por el Consorcio Internacional de la Base de Datos de CCR metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés). Los pacientes se estratificaron según grupo de riesgo del IMDC y por la presencia de metástasis óseas (sí/no). Aproximadamente, el 75% de los pacientes se habían sometido a nefrectomía antes del inicio del tratamiento. Para la enfermedad de riesgo intermedio, se cumplían uno o dos de los siguientes factores de riesgo, mientras que para el riesgo elevado, se cumplían tres o más factores: tiempo desde el diagnóstico del CCR hasta el tratamiento sistémico < 1 año, HgB <LIN, calcio corregido >LSN, KPS<80%, recuento de neutrófilos>LSN y recuento de plaquetas>LSN.

La variable primaria fue la SLP. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 12 semanas.

Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre los grupos de cabozantinib y sunitinib. La mayoría de los pacientes eran varones (78%) con una mediana de edad de 62 años. La distribución de los pacientes por grupos de riesgo del IMDC fue 81% de riesgo intermedio (1-2 factores de riesgo) y 19% de riesgo elevado (≥ 3 factores de riesgo). La mayoría de los pacientes (87%) tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1; el 13% tenía un estado funcional ECOG de 2. El treinta y seis por ciento (36%) de los pacientes presentaban metástasis óseas.

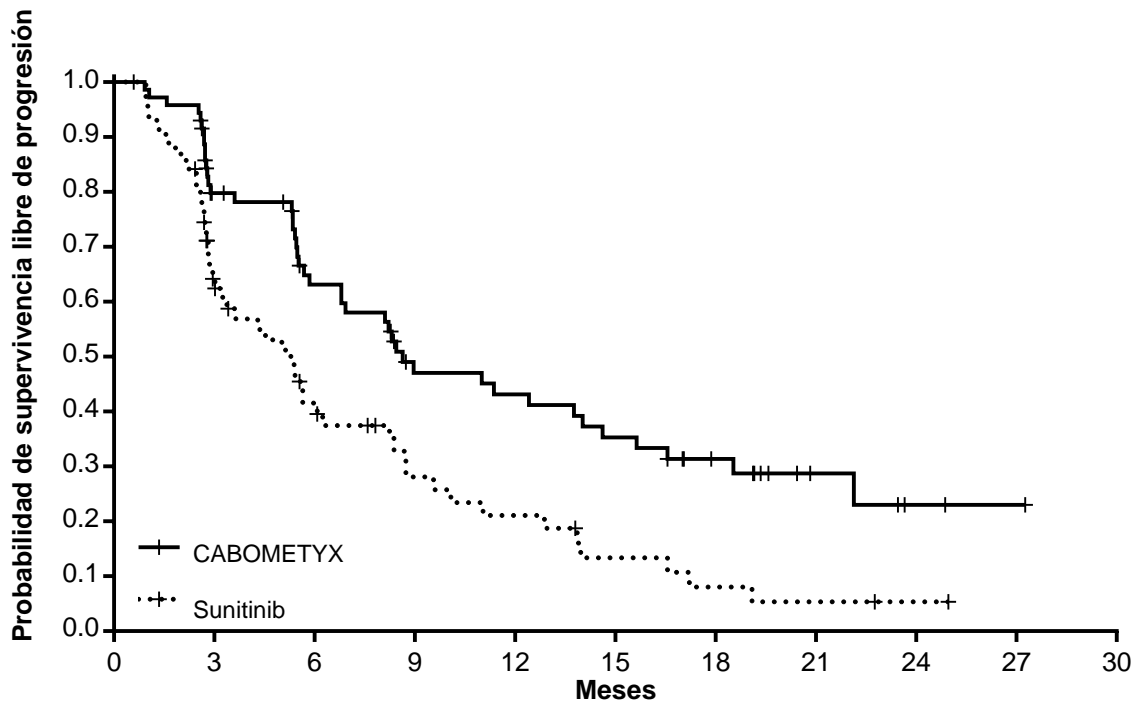
Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de cabozantinib comparado con sunitinib en la SLP evaluada de forma retrospectiva por un comité radiológico independiente (CRI) ciego (Figura 3 y Tabla 6). Los resultados del análisis determinado por el investigador y el análisis de SLP determinado por el CRI fueron consistentes.

Los pacientes con estado MET tanto positivo como negativo mostraron un efecto favorable con cabozantinib comparado con sunitinib, con mayor actividad en pacientes con estado MET positivo comparado con los pacientes con estado MET negativo (HR=0,32 (0,16, 0,63) vs 0,67 (0,37, 1,23)), respectivamente.

El tratamiento con cabozantinib se asoció con una tendencia de supervivencia más prolongada comparado con sunitinib (Tabla 5). El estudio no tenía potencia para el análisis de la SG y los datos son inmaduros.

Los resultados de la tasa de respuesta objetiva (TRO) se resumen en la Tabla 6.

Figura 3: Curva de Kaplan Meier para la supervivencia libre de progresión evaluada por el CRI en pacientes con CCR sin tratamiento previo



Número en riesgo:

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

Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con CCR sin tratamiento previo (población ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Supervivencia libre de progresión (SLP) según CRI ^a		
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (IC del 95%); estratificada ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Valor p de orden logarítmico de dos colas: estratificado ^b	p=0,0005	
Supervivencia libre de progresión (SLP) según investigador		
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (IC95%); estratificada ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Valor p de orden logarítmico de dos colas: estratificado ^b	p=0,0042	
Supervivencia global		
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (IC del 95%); estratificada ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Tasa de respuesta objetiva n (%) según CRI		
Respuestas completas	0	0
Respuestas parciales	16 (20)	7 (9)
TRO (sólo respuestas parciales)	16 (20)	7 (9)
Enfermedad estable	43 (54)	30 (38)
Enfermedad progresiva	14 (18)	23 (29)
Tasa de respuesta objetiva n (%) según investigador		
Respuestas completas	1 (1)	0
Respuestas parciales	25 (32)	9 (12)
TRO (sólo respuestas parciales)	26 (33)	9 (12)
Enfermedad estable	34 (43)	29 (37)
Enfermedad progresiva	14 (18)	19 (24)

^a en conformidad con la censura en la UE

^b Los factores de estratificación según IxRS comprenden las categorías de riesgo del IMDC (riesgo intermedio, riesgo elevado y metástasis óseas (sí, no))

^c Estimado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado a los factores de estratificación por IxRS. Hazard ratio < 1 indica supervivencia libre de progresión en favor de cabozantinib

Ensayo de Fase 3 aleatorizado de cabozantinib en combinación con nivolumab frente a sunitinib (CA2099ER)

La seguridad y eficacia de cabozantinib 40 mg diarios por vía oral en combinación con nivolumab 240 mg por vía intravenosa cada 2 semanas para el tratamiento de primera línea del CCR avanzado/metastásico se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto (CA2099ER). El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con CCR con un componente de células claras avanzado o metastásico, estado funcional de Karnofsky (KPS) \geq 70%, y enfermedad medible según RECIST v1.1 con independencia de su estado PD-L1 o grupo de riesgo IMDC. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune u otra condición médica que requiera inmunosupresión sistémica, pacientes con tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti-CTLA-4, hipertensión mal controlada a pesar del tratamiento antihipertensivo, metástasis cerebrales activas e insuficiencia suprarrenal no controlada. Los pacientes se estratificaron por la puntuación pronóstica IMDC, la expresión tumoral PD-L1 y la región.

Se aleatorizaron un total de 651 pacientes a recibir o cabozantinib 40 mg diarios por vía oral en combinación con nivolumab 240 mg (n=323) administrado por vía intravenosa cada 2 semanas o sunitinib (n = 328) 50 mg diarios, administrado por vía oral durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable con la administración de nivolumab durante un máximo de 24 meses. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión definida por RECIST

versión 1.1 evaluada por el investigador si el paciente tenía un beneficio clínico y toleraba el fármaco del estudio, según lo determinado por el investigador. La primera evaluación tumoral después del inicio se realizó a las 12 semanas (± 7 días) después de la aleatorización. Las evaluaciones tumorales posteriores se realizaron cada 6 semanas (± 7 días) hasta la semana 60, luego cada 12 semanas (± 14 días) hasta la progresión radiográfica, confirmada por una revisión central ciega independiente (BICR, por sus siglas en inglés). La variable primaria de eficacia fue la SLP determinada por una BICR. Las variables de eficacia adicionales incluyeron la SG y la TRO como variables secundarias clave.

En general, las características basales estaban equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 61 años (rango: 28-90) con 38,4% ≥ 65 años y 9,5% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (73,9%) y de raza blanca (81,9%). El 8% de los pacientes eran de raza asiática, el 23,2% y el 76,5% de los pacientes tenían un KPS basal del 70 al 80% y del 90 al 100%, respectivamente. La distribución de pacientes por categorías de riesgo IMDC fue 22,6% bajo, 57,6% intermedio y 19,7% elevado. Para la expresión tumoral de PD-L1, el 72,5% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 $<1\%$ o indeterminada y el 24,9% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. El 11,5% de los pacientes tenían tumores con características sarcomatoides. La mediana de duración del tratamiento fue de 14,26 meses (rango: 0,2 -27,3 meses) en los pacientes tratados con cabozantinib en combinación con nivolumab y de 9,23 meses (rango: 0,8-27,6 meses) en los pacientes tratados con sunitinib.

El estudio demostró un beneficio estadísticamente significativo en SLP, SG y TRO para los pacientes aleatorizados a cabozantinib en combinación con nivolumab en comparación con sunitinib. Los resultados de eficacia del análisis primario (seguimiento mínimo de 10,6 meses; mediana de seguimiento 18,1 meses) se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados de eficacia (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
SLP por BICR		
Eventos	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hazard ratio ^a	0,51	
IC 95%	(0,41, 0,64)	
valor p ^{b, c}	< 0,0001	
Mediana (IC 95%) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
SG		
Eventos	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Hazard ratio ^a	0,60	
IC 98,89%	(0,40, 0,89)	
valor p ^{b, c, e}	0,0010	
Mediana (IC 95%)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Tasa (IC 95%)		
A los 6 meses	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9,89,5)
TRO por BICR (RC + RP)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IC 95%) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Diferencia en TRO (IC 95%) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
valor p ^h	< 0,0001	
Respuesta completa (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Respuesta parcial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Enfermedad estable (EE)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana de la duración de la respuesta^d		
Meses (rango)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado. El hazard ratio es nivolumab y cabozantinib sobre sunitinib.

^b Valores p de 2 lados del test log-rank regular estratificado.

^c Test Log-rank estratificado por puntuación pronóstica IMDC (0, 1-2, 3-6), expresión tumoral PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada) y región (EE.UU./Canadá/ Europa Occidental/Norte de Europa, Resto del mundo) como se incluyó en el IRT.

^d Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier.

^e Límite para el valor p de significancia estadística $< 0,0111$.

^f IC basado en el método de Clopper y Pearson.

^g Diferencia ajustada de Strata en la tasa de respuesta objetiva (nivolumab+cabozantinib - sunitinib) basada en DerSimonian y Laird

^h valor p de 2 lados del test CMH .

NE = no estimable

El análisis principal de SLP incluyó la censura de nuevos tratamientos anticancerígenos (Tabla 7). Los resultados de la SLP con y sin nuevos tratamientos anticancerígenos fueron consistentes.

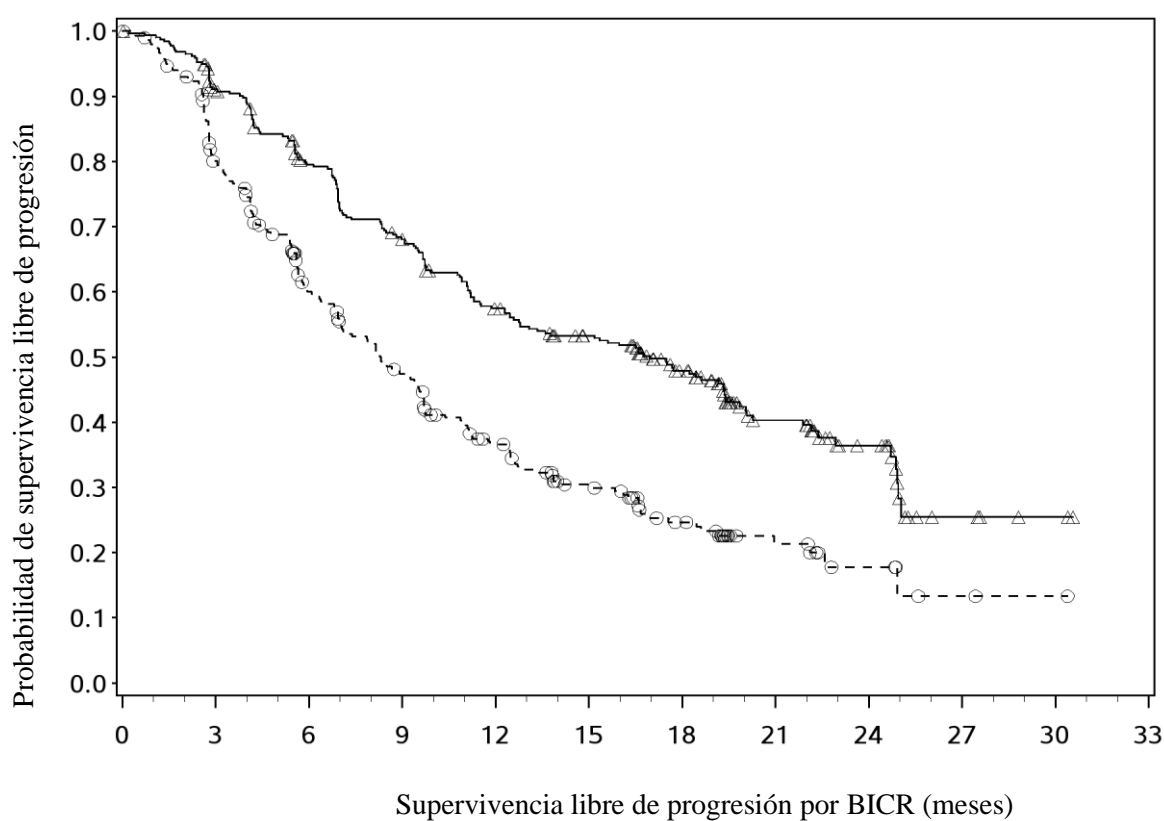
Se observó un beneficio en la SLP en el grupo de cabozantinib en combinación con nivolumab frente a sunitinib independientemente de la expresión tumoral PD L1. La mediana de la SLP para expresión tumoral PD L1 $\geq 1\%$ fue 13,08 para cabozantinib en combinación con nivolumab, y 4,67 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,45; IC 95%: 0,29, 0,68). La mediana de la SLP para expresión tumoral PD L1 $< 1\%$ fue 19,84 meses para cabozantinib en combinación con nivolumab, y 9,26 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,50; IC 95%: 0,38, 0,65).

Se observó un beneficio en la SLP en el grupo de cabozantinib en combinación con nivolumab frente a sunitinib independientemente de la categoría de riesgo IMDC. No se alcanzó la mediana de la SLP en el grupo de riesgo bajo para cabozantinib en combinación con nivolumab, y fue de 12,81 meses en el grupo de

sunitinib (HR = 0,60; IC 95%: 0,37, 0,98). La mediana de la SLP para el grupo de riesgo intermedio fue de 17,71 meses para cabozantinib en combinación con nivolumab y de 8,38 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,54; IC 95%: 0,41, 0,73). La mediana de la SLP para el grupo de riesgo elevado fue de 12,29 meses para cabozantinib en combinación con nivolumab y de 4,21 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,36; IC 95%: 0,23, 0,58).

Se realizó un análisis actualizado de SLP y SG cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 16 meses y una mediana de seguimiento de 23,5 meses (ver las figuras 4 y 5). El hazard ratio de la SLP fue 0,52 (IC 95%: 0,43; 0,64). El hazard ratio de la SG fue 0,66 (IC 95%: 0,50; 0,87). Los datos actualizados de eficacia (SLP y SG) en subgrupos para las categorías de riesgo de IMDC y los niveles de expresión de PD-L1 confirmaron los resultados originales. Con el análisis actualizado, se alcanzó la mediana de SLP para el grupo de riesgo bajo.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de SLP (CA2099ER)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + cabozantinib

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

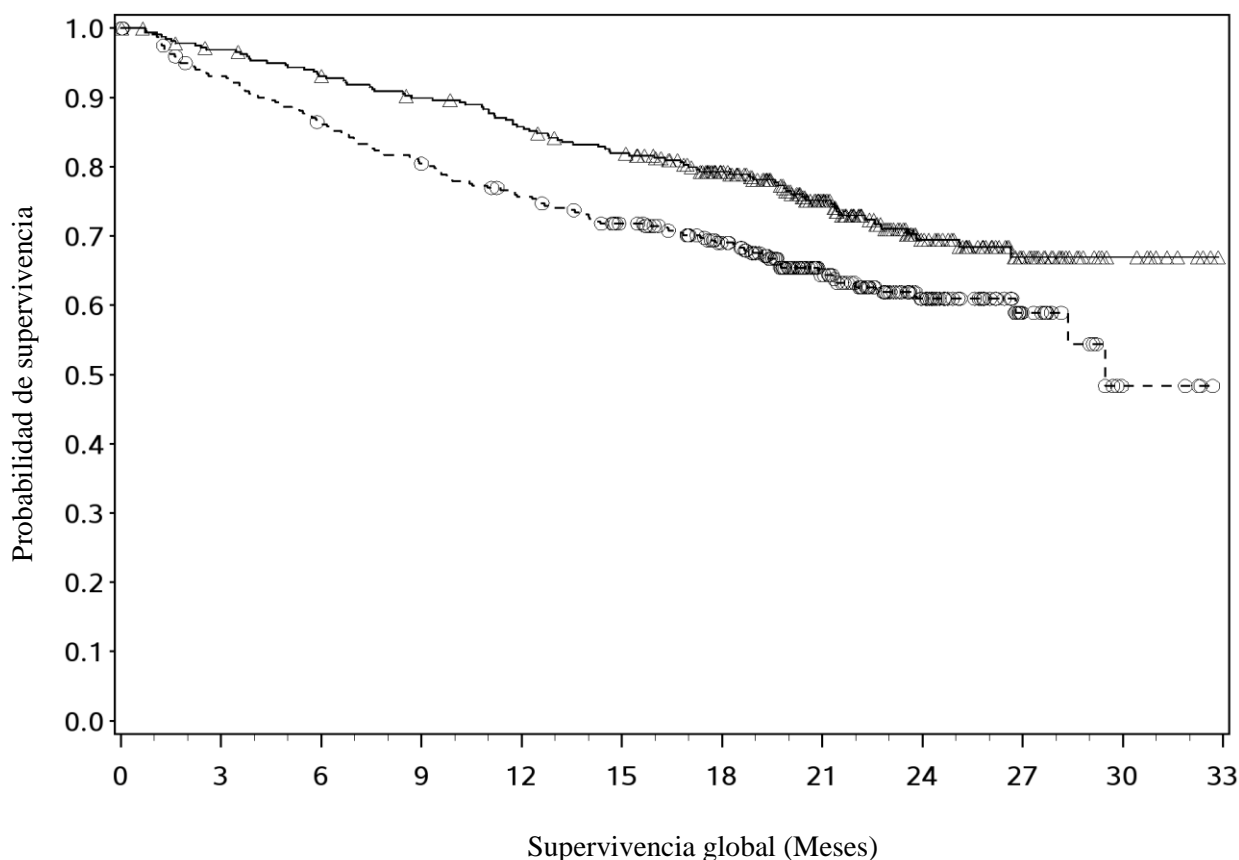
Sunitinib

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

—△— Nivolumab + cabozantinib (eventos: 175/323), mediana e IC 95,0%: 16,95 (12,58, 19,38)

--○-- Sunitinib (eventos: 206/328), mediana e IC95,0%:8,31 (6,93, 9,69)

Figura 5: Curvas de Kaplan Meier de SG (CA2099ER)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + cabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Nivolumab + cabozantinib (eventos: 86/323), mediana e IC 95%: NE

--○-- Sunitinib (eventos: 116/328), mediana e IC 95%: 29-47 (28,35, NE)

Carcinoma hepatocelular

Estudio controlado en pacientes que han recibido sorafenib (CELESTIAL)

La seguridad y eficacia de CABOMETYX se evaluaron en un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (CELESTIAL). Los pacientes (N = 707) con CHC no susceptible de tratamiento curativo y que habían recibido sorafenib para la enfermedad avanzada se aleatorizaron (2:1) para recibir cabozantinib (N = 470) o placebo (N = 237). Los pacientes podían haber recibido un tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada además de sorafenib. La aleatorización se estratificó por etiología de la enfermedad (VHB [con o sin VHC], VHC [sin VHB] u otro), región geográfica (Asia, otras regiones) y por la presencia de diseminación extrahepática de la enfermedad y/o invasiones macrovasculares (Sí, No).

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluados por el investigador utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 8 semanas. Los sujetos continuaron con el tratamiento del estudio en ciego después de la progresión de la enfermedad radiológica, mientras experimentasen un beneficio clínico o hasta la necesidad de una terapia sistémica o anticancerígena local dirigida al hígado. No se permitió el cruce de placebo a cabozantinib durante la fase de tratamiento ciego.

Las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron similares entre los grupos de cabozantinib y placebo y se muestran a continuación para los 707 pacientes aleatorizados.

La mayoría de pacientes (82%) eran hombres: la mediana de edad 64 años. La mayoría de pacientes (56%) eran de raza caucásica y el 34% de pacientes eran de raza asiática. El 53% de pacientes presentaba estado funcional ECOG (P S) 0 y el 47% presentaba ECOG PS 1. Casi todos los pacientes (99%) eran Child Pugh A: 99% y el 1% era Child Pugh B. La etiología del CHC incluyó 38% de virus de hepatitis B (VHB), 21% de virus de hepatitis C (VHC) y 40% de otros (ni VHB ni VHC). El 78% presentaba invasión vascular macroscópica y/o extensión del tumor extrahepático, el 41% presentaba niveles de alfafetoproteína (AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/L}$, el 44% se habían tratado con procedimientos de embolización transarterial loco-regional o quimioinfusión y el 37% se sometieron a radioterapia previa al tratamiento con cabozantinib. La mediana de duración del tratamiento con sorafenib fue 5,32 meses. El 72% de los pacientes habían recibido uno y el 28% habían recibido 2 tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para cabozantinib comparado con placebo (Tabla 8 y Figura 6).

Los resultados de SLP y TRO se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de eficacia en CHC (población ITT, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Supervivencia global		
Mediana de SG (IC 95%), meses	10,2 (9,1-12,0)	8,0 (6,8-9,4)
HR (IC 95%) ^{1,2}	0,76 (0,6-0,92)	
Valor de p ¹	p=0,0049	
Supervivencia libre de progresión (SLP)³		
Mediana de SLP en meses (IC 95%)	5,2 (4,0-5,5)	1,9 (1,9-1,9)
HR (IC 95%) ¹	0,44 (0,36-0,52)	
Valor p ¹	p<0,0001	
Estimaciones Kaplan-Meier de referencia del porcentaje de sujetos libres de eventos a los 3 meses		
% (IC95%)	67,0% (62,2%, 71,3%)	33,3% (27,1%, 39,7%)
Tasa de respuesta objetiva n (%)³		
Respuestas completas (RC)	0	0
Respuestas parciales (RP)	18 (4)	1 (0,4)
TRO (RC+RP))	18 (4)	1 (0,4)
Valor p ^{1,4}	p=0,0086	
Enfermedad estable	282 (60)	78 (33)
Enfermedad progresiva	98 (21)	131 (55)

¹ prueba de rango logarítmico estratificado de 2 colas con origen de la enfermedad (VHB [con o sin VHC], VHC [sin VHB] u Otro), región geográfica (Asia, otras regiones) y presencia de diseminación extrahepática de la enfermedad y/o invasión macrovascular (Sí, No) como factores de estratificación (por datos de IVRS)

² estimado utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox

³ según evaluación del investigador por RECIST 1.1

⁴ prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (CELESTIAL)

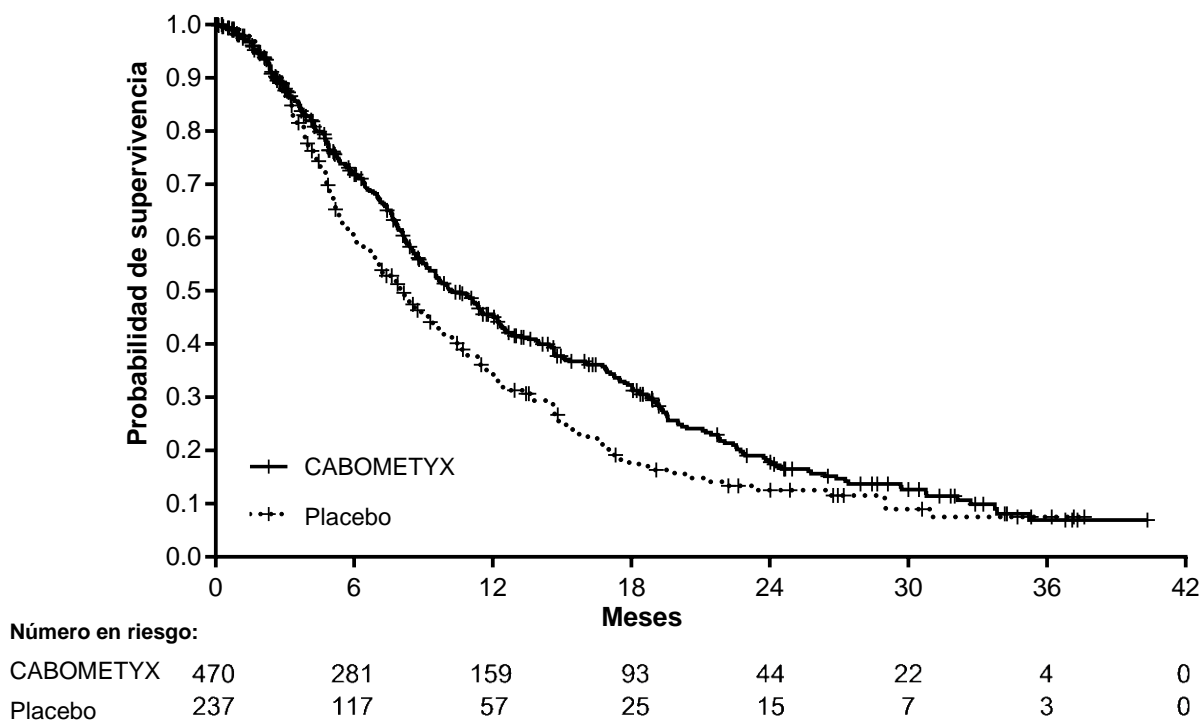
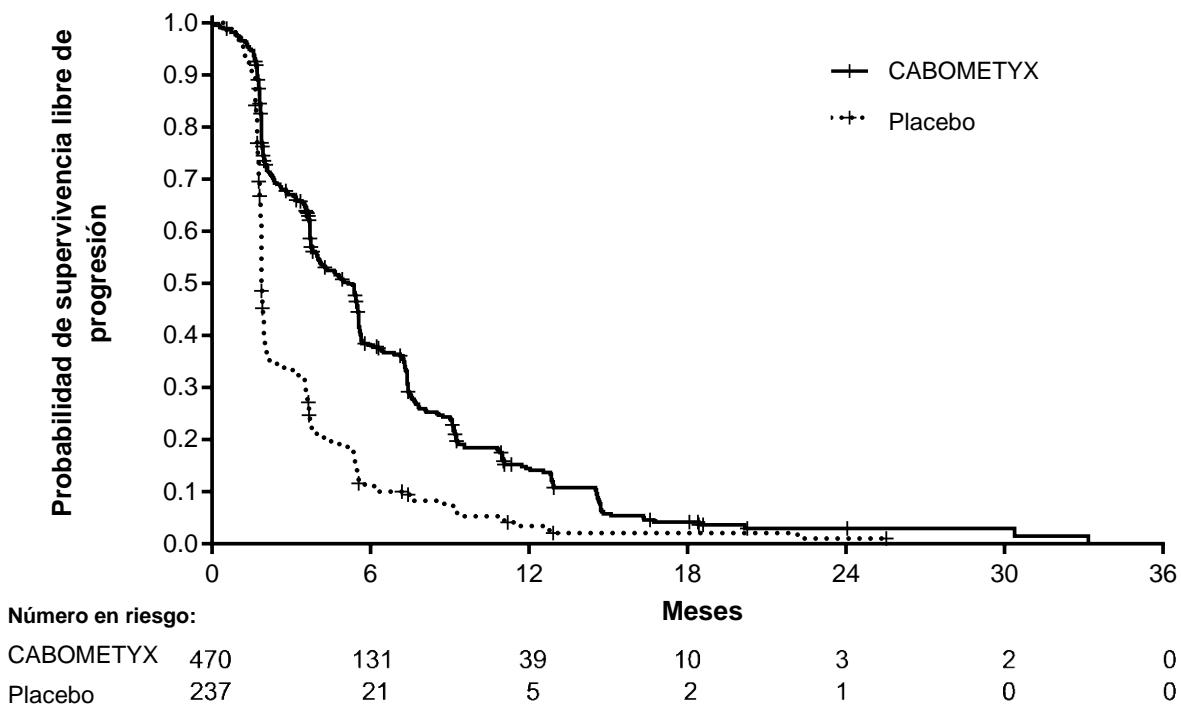


Figura 7: Curva de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión (CELESTIAL)



La incidencia de terapia anticancerígena no en protocolo sistémica sin radiación y sistémica dirigida localmente al hígado (NPACT, por sus siglas en inglés) fue del 26% en el grupo de cabozantinib y del 33% en el grupo de placebo. Los sujetos que recibieron estas terapias tuvieron que interrumpir el tratamiento. Un

análisis exploratorio de SG censurando el uso de NPACT corroboró el análisis primario: la HR, ajustada por factores de estratificación (por IxRS), fue de 0,66 (IC del 95%: 0,52, 0,84; valor p de rango logarítmico estratificado = 0,0005). Las estimaciones de Kaplan-Meier para la mediana de duración de la SG fueron de 11,1 meses en el grupo de cabozantinib frente a 6,9 meses en el grupo de placebo, una diferencia estimada de 4,2 meses en las medianas.

La calidad de vida (CV) no específica de la enfermedad se evaluó utilizando el EuroQoL EQ-5D-5L. Se observó un efecto negativo de cabozantinib frente a placebo en la puntuación del índice de utilidad EQ-5D durante las primeras semanas de tratamiento. Después de este periodo sólo se dispone de datos de CV limitados.

Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

Estudio controlado con placebo en pacientes adultos que han recibido tratamiento sistémico previo y son refractarios o no aptos para el yodo radiactivo (COSMIC-311)

La seguridad y la eficacia de CABOMETYX se evaluaron en COSMIC-311, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con enfermedad localmente avanzada o metastásica con cáncer diferenciado de tiroides que habían progresado después de hasta dos tratamientos previos dirigidos al VEGFR (incluidos, entre otros, lenvatinib o sorafenib) y que eran refractarios al yodo radiactivo o no eran elegibles. Los pacientes con enfermedad medible y progresión radiográfica documentada según el RECIST 1.1 por el investigador, durante o después del tratamiento con TKI dirigidos al VEGFR, se aleatorizaron (N=258) a recibir cabozantinib 60 mg por vía oral una vez al día (N=170) o placebo (N=88).

La aleatorización se estratificó según la recepción previa de lenvatinib (sí vs. no) y la edad (≤ 65 años vs. > 65 años). A los pacientes elegibles asignados al azar a placebo se les permitió pasar a cabozantinib tras la confirmación de enfermedad progresiva por parte del comité de revisión radiológica independiente ciego (BIRC). Los sujetos continuaron con el tratamiento ciego del estudio mientras experimentaban un beneficio clínico o hasta que hubo una toxicidad inaceptable. Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población ITT, y la tasa de respuesta objetiva (TRO) en los primeros 100 pacientes aleatorizados, evaluada por el BIRC según RECIST 1.1. Las evaluaciones del tumor se llevaron a cabo cada 8 semanas después de la aleatorización durante los primeros 12 meses del estudio, y posteriormente cada 12 semanas. La supervivencia global (SG) fue una variable adicional.

El análisis primario de la SLP incluyó a 187 pacientes aleatorizados, 125 a cabozantinib y 62 a placebo. Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad estaban generalmente equilibrados en ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 66 años (rango de 32 a 85 años), siendo el 51% ≥ 65 años y el 13% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (70%), el 18% de los pacientes eran asiáticos y el 55% eran mujeres. Histológicamente, el 55% tenía un diagnóstico confirmado de carcinoma papilar de tiroides, el 48% tenía carcinoma folicular de tiroides, incluyendo un 17% de pacientes con cáncer de tiroides de células de Hürthle. Había metástasis en el 95% de los pacientes: pulmones en el 68%, ganglios linfáticos en el 67%, hueso en el 29%, pleura en el 18% e hígado en el 15%. Cinco pacientes no habían recibido un tratamiento previo con RAI por no ser elegibles, el 63% había recibido lenvatinib previamente, el 60% había recibido sorafenib previamente y el 23% había recibido tanto sorafenib como lenvatinib. El estado funcional ECOG inicial fue 0 (48%) o 1 (52%).

La mediana de duración del tratamiento fue de 4,4 meses en el grupo de cabozantinib y 2,3 meses en el grupo de placebo.

Los resultados del análisis primario (con una fecha de corte del 19 de agosto de 2020 y una mediana de seguimiento de 6,2 meses para la SLP), y el análisis actualizado (con una fecha de corte del 8 de febrero de 2021 y una mediana de seguimiento de 10,1 meses para la SLP) se presentan en la Tabla 9. El ensayo no demostró una mejora estadísticamente significativa en la TRO de los pacientes aleatorizados a cabozantinib (n=67) en comparación con el placebo (n=33): 15% frente a 0%. El ensayo demostró una mejora

estadísticamente significativa en la SLP (mediana de seguimiento de 6,2 meses) para los pacientes aleatorizados a cabozantinib (n=125) en comparación con el placebo (n=62).

Se realizó un análisis actualizado de la SLP y la SG (mediana de seguimiento de 10,1 meses) que incluyó a 258 pacientes aleatorizados, 170 a cabozantinib y 88 a placebo.

El análisis de la supervivencia global estuvo condicionado por el hecho de que los sujetos tratados con placebo con progresión confirmada de la enfermedad tenían la opción de cambiar a cabozantinib.

Tabla 9: Resultados de eficacia del COSMIC-311

	Análisis primario ¹ (ITT)		Análisis actualizado ² (ITT completo)	
	CABOMETYX (n=125)	Placebo (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebo (n=88)
Supervivencia libre de progresión*				
Número de eventos, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Enfermedad progresiva	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Muerte	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Mediana de SLP en Meses (IC 96%)	NE (5,7, NE)	1,9 (1,8, 3,6)	11,0 (7,4, 13,8)	1,9 (1,9, 3,7)
Hazard Ratio (IC 96%) ³	0,22 (0,13, 0,36)		0,22 (0,15, 0,32)	
Valor p ⁴	< 0,0001			
Supervivencia global				
Eventos, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Hazard Ratio ³ (95% CI)	0,54 (0,27, 1,11)		0,76 (0,45, 1,31)	
	Análisis primario¹			
Tasa de respuesta objetiva (TRO)⁵				
	CABOMETYX (n=67)		Placebo (n=33)	
Respuesta global, (%)	10 (15)		0 (0)	
Respuesta completa	0		0	
Respuesta parcial	10 (15)		0	
Enfermedad estable	46 (69)		14 (42)	
Enfermedad progresiva	4 (6)		18 (55)	

* El análisis primario de la SLP incluía censura para nuevo tratamiento anticáncer. Los resultados de la SLP con y sin censura por nuevo tratamiento anticanceroso fueron consistentes.

IC, intervalo de confianza; NE, no evaluable

¹ La fecha de corte del análisis primario es el 19 de agosto de 2020.

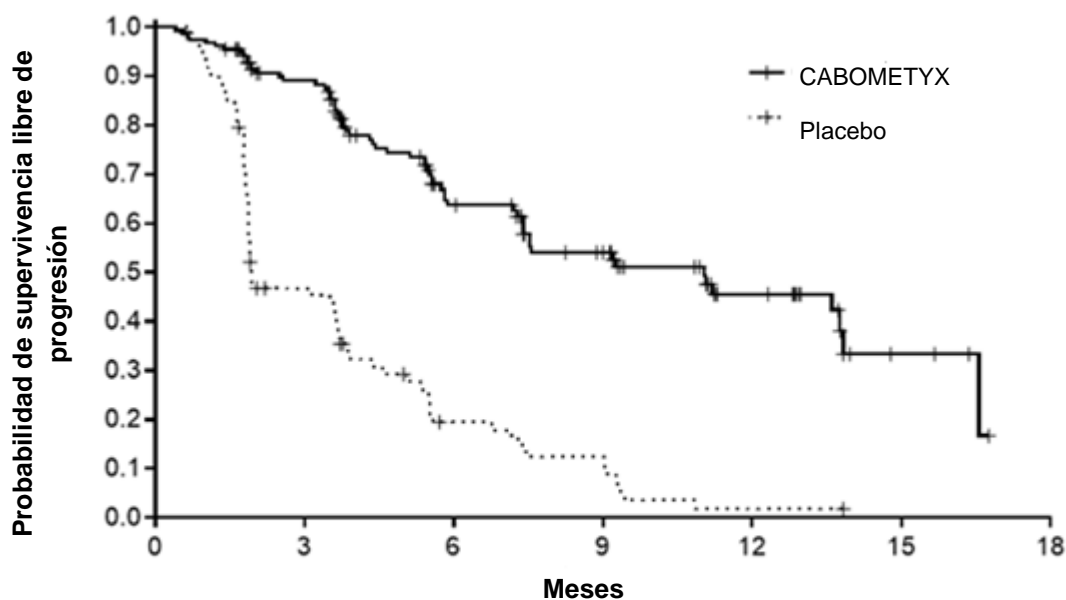
² La fecha de corte del análisis secundario es el 08 de febrero de 2021.

³ Estimado utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox.

⁴ Test log-rank estratificado por haber recibido lenvatinib previo (sí vs. no) y edad (≤ 65 años vs. > 65 años) como factores de estratificación (por datos IXRS).

⁵ En base a los primeros 100 pacientes incluidos en el estudio con una mediana de seguimiento de 8,9 meses, n=67 en el grupo de CABOMETYX y n=33 en el grupo de placebo. La mejora de la TRO no fue estadísticamente significativa.

Figura 8: Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en COSMIC-311 (Análisis actualizado [fecha de corte: 08 de febrero de 2021], N=258)



Número en riesgo:

	0	3	6	9	12	15	18
CABOMETYX	170	117	59	41	20	4	0
Placebo	88	33	11	7	1	0	0

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con cabozantinib en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento de tumores malignos sólidos (para información sobre el uso pediátrico ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de cabozantinib, las concentraciones plasmáticas máximas de cabozantinib se alcanzan entre 3 y 4 horas después de dicha administración. Los perfiles de concentración plasmática con respecto al tiempo muestran un segundo pico de absorción máxima aproximadamente 24 horas después de la administración, lo que sugiere que cabozantinib puede verse sujeto a recirculación enterohepática.

La administración diaria repetida con 140 mg de cabozantinib durante 19 días dio como resultado una acumulación media de cabozantinib (basada en el AUC) aproximadamente 4 a 5 veces superior a la administración de una dosis única. El estado estacionario se alcanza aproximadamente el día 15.

Una comida con alto contenido graso incrementó moderadamente los valores de C_{max} y AUC (41 % y 57 %, respectivamente) con respecto a las condiciones de ayuno en voluntarios sanos a los que se administró una dosis única de 140 mg de cabozantinib oral. No se dispone de información sobre el efecto exacto de los alimentos cuando se ingieren una hora después de la administración de cabozantinib.

No pudo demostrarse que hubiera bioequivalencia entre las formulaciones en cápsulas y comprimidos de cabozantinib tras la administración de una dosis única de 140 mg a sujetos sanos. Se observó un aumento del 19 % en la C_{max} de la formulación en comprimidos en comparación con la formulación en cápsulas. Se observó una diferencia de menos del 10 % en la AUC entre las formulaciones de cabozantinib comprimido y de cápsula.

Distribución

Cabozantinib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Basándose en el modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución del compartimento central (V_z/F) se estimó en 212 l.

Biotransformación

Cabozantinib se metabolizó *in vivo*. Hubo cuatro metabolitos presentes en el plasma a exposiciones (AUC) superiores al 10% de la molécula original: XL184-N-óxido, producto de degradación XL184 amida, XL184 monohidroxi sulfato, y sulfato de producto de degradación 6-desmetil amida. Dos metabolitos no conjugados (XL184-N-óxido y producto de degradación XL184 amida), que poseen $<1\%$ de la potencia de inhibición de la quinasa en la diana del cabozantinib original, representan cada uno de ellos $<10\%$ de la exposición plasmática total relacionada con el fármaco.

Cabozantinib es un sustrato para el metabolismo de CYP3A4 *in vitro*, puesto que un anticuerpo neutralizador de CYP3A4 inhibió la formación del metabolito XL184-N-óxido en $>80\%$ en una incubación con microsomas de hígado humano (HLM) catalizada por NADPH. Por contra, los anticuerpos neutralizadores de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 no tuvieron efecto alguno en la formación de metabolitos de cabozantinib. Un anticuerpo neutralizador de CYP2C9 demostró tener un efecto mínimo sobre la formación de metabolitos de cabozantinib (es decir, una reducción $<20\%$).

Eliminación

En un análisis farmacocinético poblacional de cabozantinib utilizando datos recogidos de 1.883 pacientes y 140 voluntarios sanos normales tras la administración oral de un rango de dosis de 20 mg a 140 mg, la semivida plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. Se estimó que el aclaramiento medio (CL/F) en estado estacionario era de 2,48 l/h. En un período de recogida de 48 días tras una sola dosis de cabozantinib-¹⁴C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radiactividad administrada, siendo el 54% en heces y el 27% en orina.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia renal

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal realizado con una dosis única de 60 mg de cabozantinib, los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados (LS) para cabozantinib en plasma total, C_{max} y AUC_{0-inf} fueron un 19% y un 30% más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve (IC 90% para C_{max} 91,60% a 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% a 171,26%) y un 2% y un 6-7% más elevados (IC 90% para C_{max} 78,64% a 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% a 140,11%), para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. Las medias geométricas de LS para cabozantinib plasmático no ligado AUC_{0-inf} fue 0,2% más elevado para sujetos con insuficiencia renal leve (IC 90% 55,9% a 180%) y 17% más elevado (IC 90% 65,1% a 209,7%) para sujetos con insuficiencia renal moderada comparado con los sujetos con función renal normal. No se han estudiado sujetos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

En base a un análisis farmacocinético de población integrado en sujetos sanos y pacientes con cáncer (incluido CHC), no se observó diferencia clínicamente significativa en la exposición plasmática media de cabozantinib entre los sujetos con función hepática normal (n=1.425) e insuficiencia hepática leve (n=558). Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n=15), según los criterios del NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). La farmacocinética de cabozantinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Raza

En un análisis farmacocinético poblacional no se identificó ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de cabozantinib basada en la raza.

Población pediátrica

Los datos obtenidos de la simulación realizada con el modelo farmacocinético poblacional desarrollado en sujetos sanos, así como en pacientes adultos con diferentes tipos de neoplasias muestran que en pacientes adolescentes de 12 años o más, una dosis de 40 mg de cabozantinib una vez al día para pacientes < 40 kg, o una dosis de 60 mg una vez al día en pacientes \geq 40 kg resulta en una exposición plasmática similar a la alcanzada en adultos tratados con 60 mg de cabozantinib una vez al día (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

En estudios de toxicidad de hasta seis meses de duración con dosis repetidas en la rata y en el perro, los órganos diana de la toxicidad fueron: el tracto gastrointestinal, la médula ósea, los tejidos linfoides, el riñón y los tejidos suprarrenales y del aparato reproductor. El nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de estos hallazgos se situó por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

En una serie de pruebas de genotoxicidad, cabozantinib no mostró potencial mutagénico ni clastogénico. El potencial carcinogénico de cabozantinib se ha evaluado en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. En el estudio de 2 años de potencial carcinogénico de la rata, los hallazgos neoplásicos relacionados con cabozantinib consistieron en un aumento de la incidencia de feocromocitoma benigno, solo o en combinación con feocromocitoma maligno/feocromocitoma maligno complejo de la médula suprarrenal en ambos sexos con exposiciones muy por debajo de la exposición prevista en seres humanos. Se desconoce la relevancia clínica de las lesiones neoplásicas observadas en ratas, pero es probable que sea baja.

Cabozantinib no fue cancerígeno en el modelo del ratón rasH2 a una exposición ligeramente superior a la exposición terapéutica propuesta en humanos.

Los estudios de fertilidad en ratas han mostrado una reducción de la fertilidad en machos y hembras. Asimismo, se ha observado hipoespermatogénesis en el perro por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

Se han realizado estudios de desarrollo embrionario fetal en ratas y conejos. En la rata, cabozantinib provocó pérdidas postimplantación, edema fetal, paladar hendido/labio leporino, aplasia cutánea y cola deforme o rudimentaria. En el conejo, cabozantinib provocó cambios en los tejidos blandos del feto (reducción del tamaño del bazo, lóbulo medio del pulmón de tamaño reducido o ausente) y un incremento de la incidencia fetal de malformaciones totales. Los NOAEL de los resultados de toxicidad embrionario fetal y teratogénica se situaron por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

Las ratas jóvenes (comparables a una población pediátrica >2 años de edad) que recibieron cabozantinib presentaron un aumento de los valores de leucocitos, una disminución de la hematopoyesis, sistema reproductor femenino puberal/inmaduro (sin retraso de la abertura vaginal), anomalías dentales, disminución de la densidad y del contenido mineral óseo, pigmentación hepática e hiperplasia nodular linfocítica. Las manifestaciones en el útero/los ovarios y la disminución de la hematopoyesis fueron aparentemente pasajeras, mientras que los efectos sobre los parámetros óseos y la pigmentación hepática se mantuvieron. Las ratas jóvenes (que se correlacionan con una población pediátrica <2 años de edad) mostraron hallazgos relacionados con el tratamiento similares. Sin embargo, con hallazgos adicionales en el sistema reproductor masculino (degeneración y/o atrofia de los túbulos seminíferos en los testículos, reducción del esperma luminal en el epidídimo) fueron aparentemente más sensibles a la toxicidad relacionada con cabozantinib a niveles de dosis comparables.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa anhidra
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento con película

Hipromelosa 2910
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE con cierre de polipropileno de seguridad a prueba de niños y tres cartuchos de desecante de gel de sílice y torunda de poliéster. Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1136/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 septiembre 2016

Fecha de la renovación de la autorización: 21 abril 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película.
30 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1136/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CABOMETYX 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 40 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1136/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CABOMETYX 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 60 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1136/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CABOMETYX 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1136/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 40 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1136/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película
cabozantinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 60 mg de cabozantinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1136/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

CABOMETRYX 20 mg comprimidos recubiertos con película
CABOMETRYX 40 mg comprimidos recubiertos con película
CABOMETRYX 60 mg comprimidos recubiertos con película
cabozantinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es CABOMETRYX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CABOMETRYX
3. Cómo tomar CABOMETRYX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CABOMETRYX
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CABOMETRYX y para qué se utiliza

Qué es CABOMETRYX

CABOMETRYX es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo cabozantinib. Se utiliza en adultos para tratar:

- cáncer de riñón avanzado denominado carcinoma de células renales avanzado
- cáncer de hígado cuando un medicamento anticancerígeno específico (sorafenib) ya no puede detener la progresión de la enfermedad.

CABOMETRYX también se utiliza para tratar el cáncer diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico, un tipo de cáncer en la glándula tiroides, en adultos cuando los tratamientos con yodo radiactivo y medicamentos contra el cáncer ya no detienen la progresión de la enfermedad.

CABOMETRYX se puede administrar en combinación con nivolumab para el cáncer de riñón avanzado. Es importante que también lea el prospecto de nivolumab. Si tiene cualquier pregunta acerca de estos medicamentos, consulte con su médico.

¿Cómo actúa CABOMETRYX?

CABOMETRYX bloquea la acción de las proteínas denominadas receptor tirosin quinasa (RTK), que intervienen en el crecimiento de las células y el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos que aportan suministro sanguíneo a estas células. Estas proteínas pueden estar presentes en altas cantidades en las células cancerosas, y al bloquear su acción, este medicamento puede ralentizar el ritmo al que el tumor crece y ayudar a interrumpir el suministro sanguíneo que el cáncer necesita.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CABOMETRYX

No tome CABOMETYX

- si es alérgico a cabozantinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar CABOMETYX:

- Si tiene tensión arterial alta.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo
- Si tiene diarrea.
- Si tiene antecedentes recientes de hemorragia considerable.
- Si se ha sometido a una intervención quirúrgica en el último mes (o si tiene alguna programada), incluida cirugía dental.
- Si tiene enfermedad inflamatoria del intestino (como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis, o apendicitis).
- Si tiene antecedentes recientes de coágulo sanguíneo en la pierna, ictus, o ataque al corazón.
- Si tiene problemas de tiroides. Se debe controlar su función tiroidea antes de tomar este medicamento y regularmente mientras lo esté tomando. Informe a su médico si se cansa más fácilmente, si siente más frío que otras personas o si su voz se hace más grave mientras está tomando este medicamento. Si su glándula tiroidea no produce suficiente hormona tiroidea, le pueden tratar con un sustituto de la hormona tiroidea.
- Si padece una enfermedad de hígado o de riñón.

Consulte con su médico si presenta algo de lo descrito anteriormente.

Es posible que necesite tratamiento, o que el médico decida cambiar la dosis de CABOMETYX o interrumpir por completo el tratamiento. Consulte también la sección 4 “*Posibles efectos adversos*”.

También debe informar a su dentista de que está tomando este medicamento. Es importante para usted tener un buen cuidado bucal durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de CABOMETYX en niños y adolescentes. Se desconocen los efectos de este medicamento en menores de 18 años.

Otros medicamentos y CABOMETYX

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica. Esto se debe a que CABOMETYX puede afectar al modo en que otros medicamentos actúan. Asimismo, algunos medicamentos pueden afectar a la manera en que actúa CABOMETYX. Esto podría obligar al médico a cambiar la(s) dosis que usted toma. Debe informar a su médico acerca de cualquier medicamento, pero en particular, si está tomando:

- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (por hongos), como itraconazol, ketoconazol y posaconazol
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (antibióticos), como eritromicina, claritromicina y rifampicina
- Medicamentos para la alergia, como fexofenadina
- Medicamentos para tratar la angina de pecho (dolor en el pecho debido a un inadecuado suministro de sangre al corazón) como ranolazina
- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia o convulsiones, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital

- Medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que en ocasiones se usa para el tratamiento de la depresión o de estados relacionados con la depresión, como la ansiedad
- Medicamentos anticoagulantes como warfarina y dabigatrán etexilato
- Medicamentos para tratar la tensión arterial alta u otras enfermedades de corazón, como aliskiren, ambrisentrán, digoxina, talinolol y tolvaptán
- Medicamentos para la diabetes, como saxagliptina y sitagliptina
- Medicamentos para el tratamiento de la gota, como colchicina
- Medicamentos utilizados para tratar el VIH o el SIDA, como efavirenz, ritonavir, maraviroc y emtricitabina
- Medicamentos utilizados para prevenir rechazos después de un trasplante (ciclosporina) y regímenes de tratamiento con ciclosporina en artritis reumatoide y psoriasis

CABOMETYX con alimentos

Evite tomar productos que contengan zumo de pomelo durante todo el tiempo que use este medicamento, dado que pueden incrementar los niveles de este medicamento en la sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con CABOMETYX. Si usted o su pareja puede quedarse embarazada, debe usar métodos anticonceptivos adecuados durante todo el tratamiento y hasta como mínimo cuatro meses después de terminar el tratamiento. Hable con su médico acerca de cuáles son los métodos anticonceptivos apropiados mientras toma este medicamento (ver también “Otros medicamentos y CABOMETYX”).

Consulte a su médico si usted o su pareja se queda embarazada, o si usted o su pareja planea quedarse embarazada, durante el tratamiento con este medicamento.

Hable con su médico ANTES de empezar a tomar este medicamento si usted o su pareja se están planteando o tienen ya planeado tener un hijo una vez finalizado el tratamiento. Existe la posibilidad de que el tratamiento con este medicamento pudiera afectar a su fertilidad.

Las mujeres que tomen este medicamento deben suspender la lactancia durante el tratamiento y como mínimo hasta cuatro meses después de que el tratamiento haya finalizado, puesto que cabozantinib y/o sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna y ser perjudiciales para el lactante.

Si toma este medicamento durante el uso de anticonceptivos orales, la anticoncepción oral puede resultar ineficaz. Debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (p. ej. preservativo o diafragma) mientras tome este medicamento y durante un período mínimo de 4 meses después de la finalización del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Tenga precaución al conducir o usar máquinas. Tenga presente que el tratamiento con CABOMETYX puede hacer que se sienta cansado o débil y puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas.

CABOMETYX contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

CABOMETYX contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg de sodio) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar CABOMETYX

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Siga tomando este medicamento hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si sufre efectos adversos graves, el médico puede decidir cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento antes de lo planeado al principio. Su médico le dirá si es necesario ajustar su dosis.

Debe tomar CABOMETYX una vez al día. La dosis habitual es de 60 mg, sin embargo el médico decidirá cuál es la dosis apropiada para usted.

Cuando este medicamento se administra en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, la dosis recomendada de CABOMETYX es de 40 mg diarios al día.

No debe tomar CABOMETYX con alimentos. No debe tomar ningún alimento durante al menos dos horas antes y durante una hora después de tomar este medicamento. Trague el comprimido con un vaso lleno de agua. No triture los comprimidos.

Si toma más CABOMETYX del que debe

Si ha tomado más de este medicamento del que le han indicado, hable con un médico o acuda al hospital inmediatamente con los comprimidos y este prospecto.

Si olvidó tomar CABOMETYX

- Si quedan 12 o más horas hasta la próxima dosis, tome inmediatamente la dosis que había olvidado. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si quedan menos de 12 horas para la próxima dosis, no tome la dosis que había olvidado. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con CABOMETYX

Interrumpir su tratamiento puede interrumpir el efecto de su medicamento. No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que lo haya hablado con su médico.

Cuando este medicamento se administra en combinación con nivolumab, primero se le administrará nivolumab seguido de CABOMETYX.

Consulte el prospecto de nivolumab para entender cómo se utiliza este medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si presenta efectos adversos, su médico puede decirle que tome CABOMETYX a una dosis menor. Su médico puede también prescribirle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos.

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Síntomas como dolor en el abdomen, náuseas (malestar), vómitos, estreñimiento o fiebre. Estos síntomas pueden ser consecuencia de una perforación gastrointestinal, un orificio en el estómago o el intestino que puede poner en peligro la vida.
- Sangrado grave o incontrolable con síntomas como: sangre en vómitos, heces negras, sangre en orina, dolor de cabeza, tos con sangre.
- Hinchazón, dolor en manos y pies, o dificultad para respirar.
- Una herida que no cicatriza.

- Convulsiones, dolor de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse. Estos pueden ser signos de una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). El SEPR es raro (afecta a menos de una de cada 1.000 personas).
- Sensación de somnolencia, confusión o pérdida de consciencia. Esto se puede deber a problemas hepáticos.
- Dolor en la boca, dientes y/o mandíbula, inflamación o llagas en la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o notar un diente flojo. Estos pueden ser síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).

Otros efectos adversos con CABOMETYX administrado solo pueden ser:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Trastornos estomacales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, indigestión y dolor abdominal
- Ampollas, dolor en las manos o las plantas de los pies, erupción cutánea o enrojecimiento de la piel
- Disminución del apetito, pérdida de peso, alteración del sentido del gusto
- Fatiga, debilidad, dolor de cabeza, mareos
- Hipertensión (tensión arterial elevada)
- Anemia (niveles bajos de glóbulos rojos)
- Nivel bajo de plaquetas
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o la garganta, dificultad para hablar, ronquera, tos
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre que se utilizan para evaluar el estado de salud general y el funcionamiento de los órganos (incluido el hígado y el riñón), niveles bajos de electrolitos (como magnesio o potasio)
- Dificultad para respirar
- Reducción de la actividad tiroidea, cuyos síntomas pueden ser, entre otros: cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca
- Hinchazón de brazos y piernas
- Dolor en los brazos, manos, piernas o pies
- Nivel bajo de albúmina en sangre

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación)
- Deshidratación
- Dificultad al tragar
- Pitidos en los oídos (tinnitus)
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos y pulmones
- Bajo nivel de leucocitos
- Aumento o descenso del nivel de azúcar en sangre
- Descenso en los niveles de calcio, sodio y fosfato en sangre
- Incremento del nivel de potasio en sangre
- Incremento del nivel de bilirrubina en sangre (que puede provocar ictericia/coloración amarillenta de ojos o piel)
- Aumento de los niveles de amilasa en sangre
- Aumento de los niveles de lipasa en sangre
- Aumento en los niveles de colesterol o triglicéridos en sangre
- Entumecimiento, hormigueo, sensación de ardor o dolor en las extremidades
- Inflamación del páncreas
- Desgarro doloroso o conexión anómala de los tejidos del cuerpo (fístula)
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (reflujo del ácido del estómago)
- Hemorroides (almorranas)
- Boca seca y dolor en la boca
- Sensación de somnolencia, confusión o pérdida del conocimiento debido a problemas hepáticos

- Piel seca, picor grave en la piel, acné
- Engrosamiento de la capa externa de la piel
- Alopecia (pérdida de cabello y cabello más fino), cambio del color del pelo
- Dolor en articulaciones, espasmos musculares
- Proteína en orina (observada en análisis)
- Sensación de ardor o escozor en la lengua
- Complicaciones en la cicatrización de las heridas

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Ictus
- Convulsiones
- Elevación grave de la tensión arterial
- Disminución del flujo biliar del hígado
- Daño óseo en la mandíbula

No conocida (proporción de personas afectadas no conocida)

- Ataque al corazón
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)

Los siguientes efectos adversos se han notificado **con CABOMETYX en combinación con nivolumab:**

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas)

- Infecciones en el tracto respiratorio superior
- Actividad reducida de la tiroides; los síntomas pueden incluir cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca
- Actividad de la tiroides aumentada; los síntomas pueden incluir frecuencia cardíaca rápida, sudoración y pérdida de peso
- Disminución del apetito, sentido del gusto alterado
- Dolor de cabeza, mareos
- Hipertensión (presión arterial alta)
- Dificultad al hablar, ronquera (disfonía), tos y dificultad para respirar
- Molestia estomacal, que incluye diarrea, náuseas, vómitos, indigestión, dolor abdominal y estreñimiento
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o garganta (estomatitis)
- Erupción cutánea, algunas veces con ampollas, picor, dolor en las manos o plantas de los pies, erupción o enrojecimiento de la piel
- Dolor en articulaciones (artralgia), espasmo muscular, debilidad muscular y músculos doloridos
- Proteína en orina (detectado en análisis)
- Sensación de estar cansado o débil, fiebre y edema (hinchazón)

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección pulmonar grave (neumonía)
- Incremento de ciertos glóbulos blancos denominados eosinófilos
- Reacción alérgica (incluyendo reacción anafiláctica)
- Disminución de la secreción de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas por encima de los riñones)
- Deshidratación
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o ardor de los brazos y piernas)
- Pitidos en los oídos (tinnitus)

- Ojos secos y visión borrosa
- Cambios en el ritmo o la frecuencia cardíaca, frecuencia cardíaca rápida
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos
- Inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad para respirar), coágulos de sangre en el pulmón, líquido alrededor de los pulmones
- Sangrado de la nariz
- Inflamación del colon (colitis), boca seca, dolor en la boca, inflamación del estómago (gastritis) y hemorroides (almorranas)
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Piel seca y picor de la piel intenso
- Alopecia (pérdida del cabello y cabello más fino), cambio de color del cabello
- Inflamación de las articulaciones (artritis)
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor en el pecho

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar 1 de cada 100 personas)

- Reacciones alérgicas relacionadas con la perfusión del medicamento nivolumab
- Inflamación de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro (hipofisitis), inflamación de la glándula tiroides (tiroiditis)
- Una inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain Barré); debilidad muscular y cansancio sin atrofia (síndrome miasténico)
- Inflamación del cerebro
- Inflamación del ojo (que causa dolor y enrojecimiento)
- Inflamación del músculo cardíaco
- Inflamación del páncreas (pancreatitis), perforación intestinal, ardor o sensación dolorosa en la lengua (glosodinia)
- Enfermedad cutánea con áreas engrosadas de piel roja, a menudo con escamas plateadas (psoriasis)
- Urticaria (erupción con picor)
- Sensación de debilidad muscular, no causada por ejercicio (miopatía), daño óseo en la mandíbula, desgarramiento doloroso o conexión anómala en los tejidos del cuerpo (fistula)
- Inflamación del riñón

Cambios en los resultados analíticos

CABOMETYX en combinación con nivolumab puede ocasionar cambios en los resultados de los análisis realizados por su médico. Estos incluyen:

- Análisis de función hepática anómalos (aumento de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa o fosfatasa alcalina en sangre, niveles sanguíneos elevados del producto de desecho bilirrubina)
- Análisis de la función renal anómalos (aumento de la creatinina en sangre)
- Niveles elevados (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia) de azúcar en sangre
- Descenso del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (que son importantes para luchar frente a la infección) o plaquetas (células que ayudan a la sangre a coagular)
- Nivel elevado de la enzima que descompone las grasas y de la enzima que descompone el almidón
- Disminución en los niveles de fosfato
- Aumento o descenso de la cantidad de calcio o potasio
- Aumento o descenso de los niveles sanguíneos de magnesio o sodio
- Disminución del peso corporal
- Aumento de los niveles de triglicéridos en sangre
- Aumento de los niveles de colesterol en sangre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de CABOMETYX

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de CABOMETYX

El principio activo es (S)-malato de cabozantinib.

CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib.

CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 40 mg de cabozantinib.

CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 60 mg de cabozantinib.

Los demás componentes son:

- **Contenido del comprimido:** celulosa microcristalina, lactosa anhidra, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio. (ver sección 2 para el contenido de lactosa)
- **Recubrimiento con película:** hipromelosa 2910, dióxido de titanio (E171), triacetina, óxido de hierro amarillo (E172)

Aspecto de CABOMETYX y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película CABOMETYX 20 mg son amarillos de forma redonda sin ranura, y con la inscripción « XL » en una cara y « 20 » en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película CABOMETYX 40 mg son amarillos de forma triangular sin ranura, y con la inscripción « XL » en una cara y « 40 » en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película CABOMETYX 60 mg son amarillos de forma ovalada sin ranura, y con la inscripción « XL » en una cara y « 60 » en la otra.

CABOMETYX está disponible en envases que contienen un frasco de plástico con 30 comprimidos recubiertos con película. El frasco contiene tres contenedores desecantes de gel de sílice. Mantenga estos contenedores desecantes en el frasco y no se los trague.

Titular de la Autorización de Comercialización

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

Responsable de la fabricación

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Francia

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

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
PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 1 6311 833

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited.
Tel: +44 (0)1753 62 77 77

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

România
Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 0 (021) 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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.