

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película
CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película
CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 15,54 mg de lactose.

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 40 mg de cabozantinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 31,07 mg de lactose.

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 60 mg de cabozantinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 46,61 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos são amarelos e redondos, sem ranhura, impressos com "XL" num dos lados e "20" no outro lado do comprimido.

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos são amarelos e de forma triangular, sem ranhura, impressos com "XL" num dos lados e "40" no outro lado do comprimido.

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos são amarelos e de forma oval, sem ranhura, impressos com "XL" num dos lados e "60" no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma de células renais (CCR)

CABOMETYX é indicado em monoterapia no carcinoma de células renais avançado

- como tratamento de primeira linha de doentes adultos com risco intermédio ou alto (ver secção 5.1),
- em adultos após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (ver secção 5.1).

CABOMETYX, em associação com nivolumab, é indicado no tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado (ver secção 5.1).

Carcinoma hepatocelular (CHC)

CABOMETYX é indicado em monoterapia para o tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos tratados previamente com sorafenib.

Carcinoma diferenciado da tiroide (CDT)

CABOMETYX é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma diferenciado da tiroide (CDT) localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegíveis para iodo radioativo (RAI), que tenham progredido durante ou após terapêutica sistémica prévia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com CABOMETYX deve ser iniciado por um médico com experiência na administração de medicamentos anticancerígenos.

Posologia

Os comprimidos CABOMETYX e as cápsulas de cabozantinib não são bioequivalentes, pelo que não se devem substituir uns aos outros (ver secção 5.2).

CABOMETYX em monoterapia

No CCR, CHC e CDT, a dose recomendada de CABOMETYX é de 60 mg uma vez ao dia.

O tratamento deve continuar até que o doente deixe de beneficiar clinicamente do tratamento ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável.

CABOMETYX em associação com nivolumab no tratamento de primeira linha do CCR avançado

A dose recomendada de CABOMETYX é de 40 mg uma vez ao dia em associação com nivolumab administrado por via intravenosa a 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas. O tratamento deve continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O tratamento com nivolumab deverá continuar até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença (consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do nivolumab para informações relativas à posologia).

Alteração do tratamento

O tratamento de reações adversas suspeitas ao medicamento pode implicar a interrupção temporária do tratamento e/ou a redução da dose (ver Tabela 1). Nas situações em que seja necessário reduzir a dose em monoterapia, recomenda-se a redução para 40 mg diários e, em seguida, para 20 mg diários.

Quando CABOMETYX é administrado em associação com nivolumab, recomenda-se reduzir a dose de CABOMETYX para 20 mg uma vez ao dia e depois para 20 mg em dias alternados (consultar o RCM do nivolumab para informações relativas às alterações recomendadas para o tratamento com nivolumab).

Recomenda-se a interrupção da dose no tratamento de CTCAE de grau 3, de toxicidade superior ou de toxicidade intolerável de grau 2. Recomenda-se a redução da dose caso ocorram acontecimentos que, se persistirem, se podem tornar graves ou intoleráveis.

Se um doente falhar uma dose, a dose em falta não deve ser tomada se faltarem menos de 12 horas para a dose seguinte.

Tabela 1: Alterações recomendadas da dose de CABOMETYX em caso de reações adversas

Reação adversa e gravidade	Alteração do tratamento
Reações adversas de Grau 1 e Grau 2 toleráveis e facilmente controláveis	Regra geral, não é necessário ajuste da dose. Adicionar cuidados de apoio, conforme indicado.
Reações adversas de Grau 2 intoleráveis e que não são controláveis com uma redução de dose ou cuidados de apoio	Interromper o tratamento até que a reação adversa passe a ser de Grau ≤ 1 . Adicionar cuidados de apoio, conforme indicado. Ponderar reiniciar o tratamento com uma dose reduzida.
Reações adversas de Grau 3 (exceto alterações laboratoriais clinicamente não relevantes)	Interromper o tratamento até que a reação adversa passe a ser de Grau ≤ 1 . Adicionar cuidados de apoio, conforme indicado. Reiniciar o tratamento com uma dose reduzida.
Reações adversas de Grau 4 (exceto alterações laboratoriais clinicamente não relevantes)	Interromper o tratamento. Instituir cuidados médicos apropriados. Se a reação adversa passar a Grau ≤ 1 , reiniciar o tratamento com uma dose reduzida. Se a reação adversa não desaparecer, descontinuar definitivamente o tratamento.
Aumento das enzimas hepáticas em doentes com CCR tratados com CABOMETYX em associação com nivolumab	
ALT ou AST > 3 vezes o LSN mas ≤ 10 vezes o LSN sem que concomitantemente a bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN	Suspender CABOMETYX e nivolumab até estas reações adversas passarem a Grau ≤ 1 . Pode ser considerada terapêutica corticosteroide se se suspeitar de reação imunomediada (consultar o RCM do nivolumab). Pode ser considerado reiniciar o tratamento com um único medicamento ou reiniciar de forma sequencial com ambos os medicamentos após a recuperação. Se se reiniciar com nivolumab, consultar o RCM do nivolumab.
ALT ou AST > 10 vezes o LSN ou > 3 vezes o LSN e concomitantemente a bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente CABOMETYX e nivolumab. Pode ser considerada terapêutica corticosteroide se se suspeitar de reação imunomediada (consultar o RCM do nivolumab).

Nota: Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

Os medicamentos concomitantes que sejam potentes inibidores do CYP3A4 devem ser usados com cuidado, devendo evitar-se a utilização crónica de medicamentos concomitantes que sejam potentes indutores do CYP3A4 (ver secções 4.4 e 4.5).

Deve ser considerada a seleção de um medicamento concomitante alternativo sem, ou com um mínimo, potencial para induzir ou inibir o CYP3A4.

Populações especiais

Idosos

Não se recomenda um ajuste específico de dose para o uso de cabozantinib em doentes idosos (≥ 65 anos).

Raça

Não é necessário ajuste de dose com base na etnia (ver secção 5.2).

Compromisso renal

O cabozantinib deve ser usado com cuidado em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. O cabozantinib não é recomendado em doentes com compromisso renal grave, pois ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia nesta população.

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro, não é necessário ajuste de dose. Uma vez que estão apenas disponíveis dados limitados em doentes com compromisso hepático moderado (Child Pugh B), não se podem fazer recomendações de dose. Recomenda-se uma monitorização cuidada da segurança global nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2). Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C), pelo que não se recomenda a utilização de cabozantinib nestes doentes (ver secção 5.2).

Compromisso cardíaco

Há dados limitados em doentes com cardiopatias. Não se podem fazer recomendações específicas de dosagem.

População pediátrica

A segurança e eficácia do cabozantinib em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não se podem fazer recomendações posológicas.

Modo de administração

O CABOMETYX destina-se a administração oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não partidos. Os doentes devem receber instruções para não comerem pelo menos 2 horas antes e até 1 hora depois de tomarem CABOMETYX.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Dado a maioria das reações adversas ocorrerem na fase inicial do tratamento, o médico deve avaliar de perto o doente durante as primeiras oito semanas de tratamento, de modo a determinar se se justifica alterar a dose. Regra geral, as reações adversas que ocorrem precocemente incluem hipocalcemia, hipocaliemia, trombocitopenia, hipertensão, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), proteinúria e acontecimentos gastrointestinais (GI) (dor abdominal, inflamação das mucosas, obstipação, diarreia, vómitos).

O controlo de reações adversas suspeitas pode necessitar da interrupção temporária ou da redução de dose do tratamento com cabozantinib (ver secção 4.2):

No carcinoma de células renais após tratamento dirigido ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), houve redução ou interrupção da dose devido à ocorrência de efeitos adversos (EA) em 59,8% e 70%, respectivamente, dos doentes tratados com cabozantinib no ensaio clínico principal (METEOR). Foram necessárias duas reduções de dose em 19,3% dos doentes. A mediana de tempo até à primeira redução da dose foi de 55 dias e para a primeira interrupção da dose foi de 38 dias.

No tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais, houve redução ou interrupção da dose em 46% e 73%, respectivamente, dos doentes tratados com cabozantinib no ensaio clínico (CABOSUN).

Na administração de cabozantinib em associação com nivolumab no tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais avançado, houve redução da dose e interrupção da dose de cabozantinib devido à ocorrência de EA em 54,1% e 73,4% dos doentes no ensaio clínico (CA2099ER). Foram necessárias duas reduções de dose em 9,4% dos doentes. A mediana de tempo até à primeira redução de dose foi de 106 dias e até à primeira interrupção de dose foi de 68 dias.

No carcinoma hepatocelular após terapêutica sistémica prévia, houve reduções e interrupções de dose em 62% e 84%, respectivamente, dos doentes tratados com cabozantinib no ensaio clínico (CELESTIAL). Foram necessárias duas reduções de dose em 33% dos doentes. A mediana de tempo até à primeira redução de dose foi de 38 dias, e até à primeira interrupção de dose foi de 28 dias. Aconselha-se uma monitorização cuidadosa em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

No carcinoma diferenciado da tireoide, houve reduções e interrupções de dose em 67% e 71%, respectivamente, dos doentes tratados com cabozantinib no ensaio clínico (COSMIC-311). Foram necessárias duas reduções de dose em 33% dos doentes. A mediana de tempo até à primeira redução de dose foi de 57 dias, e até à primeira interrupção de dose foi de 38,5 dias.

Hepatotoxicidade

Foram observadas com frequência alterações nos testes da função hepática (aumentos da alanina-aminotransferase [ALT], aspartato-aminotransferase [AST] e bilirrubina) em doentes tratados com cabozantinib. Recomenda-se efetuar testes da função hepática (ALT, AST e bilirrubina) antes de se iniciar o tratamento com cabozantinib e monitorizá-los de perto durante o tratamento. Em doentes com agravamento dos testes da função hepática considerado relacionado com o tratamento com cabozantinib (i.e. onde não seja evidente uma causa alternativa), deve ser seguida a recomendação de alteração da dose da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Quando se administrou cabozantinib em associação com nivolumab, foram notificadas frequências superiores de aumentos da ALT e AST de Graus 3 e 4 em comparação com o cabozantinib em monoterapia em doentes com CCR avançado (ver secção 4.8). As enzimas hepáticas devem ser monitorizadas antes do início do tratamento e periodicamente durante o mesmo. Devem ser seguidas as recomendações médicas para o controlo de ambos os medicamentos (ver secção 4.2 e consultar o RCM do nivolumab).

O cabozantinib é eliminado principalmente por via hepática. Recomenda-se a monitorização cuidadosa da segurança global em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver também as secções 4.2 e 5.2). Uma proporção relativamente superior de doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) apresentou encefalopatia hepática com o tratamento com cabozantinib. A utilização de cabozantinib não está recomendada em doentes com compromisso hepático severo (Child-Pugh C, ver secção 4.2).

Encefalopatia hepática

No estudo em CHC (CELESTIAL), foi notificada encefalopatia hepática com maior frequência no braço de cabozantinib do que no de placebo. O cabozantinib foi associado a diarreia, vômitos, diminuição do apetite e alterações eletrolíticas. Em doentes com CHC e fígados comprometidos, estes efeitos não-hepáticos podem ser fatores desencadeantes para o desenvolvimento de encefalopatia hepática. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de encefalopatia hepática.

Perfuração e fístulas

Observaram-se perfurações GI graves e fístulas, por vezes fatais, com o cabozantinib. Os doentes com doença intestinal inflamatória (p. ex. doença de Crohn, colite ulcerosa, peritonite, diverticulite ou apendicite), com infiltração tumoral no trato GI ou que sofram de complicações de cirurgias GI prévias (particularmente quando associadas a uma cicatrização demorada ou incompleta) devem ser avaliados

cuidadosamente antes de iniciarem o tratamento com cabozantinib, devendo ser posteriormente monitorizados de perto quanto a sintomas de perfuração e fístulas, incluindo abscessos e sépsis. A diarreia persistente ou recorrente durante o tratamento pode constituir um fator de risco para o desenvolvimento de fístula anal. O cabozantinib deve ser interrompido em doentes que apresentem perfuração GI ou fístula que não possa ser adequadamente controlada.

Doenças gastrointestinais (GI)

Diarreia, náuseas/vômitos, diminuição do apetite e estomatite/dor na boca foram alguns dos acontecimentos GI reportados com maior frequência (ver secção 4.8). Deve ser instituído um controlo médico imediato para prevenir uma desidratação, desequilíbrios eletrolíticos e perda de peso, incluindo apoio de suporte com antieméticos, antidiarreicos ou antiácidos. Devem ser consideradas interrupções ou reduções de dose, ou uma descontinuação permanente do cabozantinib, em caso de persistência ou recorrência de reações adversas GI significativas recorrentes (ver Tabela 1).

Acontecimentos tromboembólicos

Observaram-se acontecimentos tromboembólicos venosos, incluindo embolia pulmonar, bem como tromboembolia arterial, por vezes fatal, com o cabozantinib. O cabozantinib deve ser usado com cuidado em doentes que estão em risco ou que possuem antecedentes destes acontecimentos.

No estudo em CHC (CELESTIAL), observou-se trombose da veia porta com o cabozantinib, incluindo um acontecimento fatal. Doentes com história de invasão da veia porta pareceram ter um risco superior de desenvolverem trombose da veia porta. O cabozantinib deve ser interrompido em doentes que desenvolvam enfarte agudo do miocárdio ou qualquer outra complicação tromboembólica clinicamente significativa.

Hemorragia

Observou-se hemorragia grave com o cabozantinib, por vezes fatal. Os doentes com antecedentes de hemorragia grave antes do início do tratamento devem ser avaliados cuidadosamente antes de iniciarem o tratamento com cabozantinib. O cabozantinib não deve ser administrado a doentes que sofram ou apresentem risco de hemorragia grave.

No estudo em CHC (CELESTIAL), foram reportados acontecimentos hemorrágicos fatais com o cabozantinib com uma incidência superior ao placebo. Os fatores de risco para hemorragia severa na população com CHC avançado podem incluir invasão tumoral de vasos sanguíneos principais e presença de cirrose hepática subjacente que origine varizes esofágicas, hipertensão portal e trombocitopenia. O estudo CELESTIAL excluiu doentes com tratamento anticoagulante ou antiplaquetário concomitante. Os indivíduos com varizes com sangramento ou com elevado risco de sangramento não tratadas, ou tratadas de forma incompleta, foram também excluídos deste estudo.

O estudo de cabozantinib em associação com nivolumab no tratamento de primeira linha do CCR avançado (CA2099ER) excluiu doentes com anticoagulantes em doses terapêuticas.

Aneurismas e dissecções arteriais

A utilização de inibidores da via do VEGF em doentes com ou sem hipertensão pode promover a formação de aneurismas e/ou dissecções arteriais. Antes de iniciar cabozantinib, este risco deverá ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, tais como hipertensão ou historial de aneurisma.

Trombocitopenia

No estudo em CHC (CELESTIAL) e no estudo em CDT (COSMIC-311), foi notificado trombocitopenia e diminuição das plaquetas. Os níveis de plaquetas devem ser monitorizados durante o tratamento com cabozantinib e a dose alterada de acordo com a gravidade da trombocitopenia (ver Tabela 1).

Complicações a nível da cicatrização de feridas

Observaram-se complicações a nível da cicatrização de feridas com o cabozantinib. Se possível, o tratamento com cabozantinib deve ser interrompido pelo menos 28 dias antes de qualquer cirurgia planeada, incluindo cirurgias dentárias ou procedimentos dentários invasivos. A decisão de retomar o tratamento com cabozantinib após uma cirurgia deve basear-se no parecer clínico de uma adequada cicatrização da ferida. O cabozantinib deve ser interrompido em doentes que sofram de complicações a nível da cicatrização de feridas que exijam intervenção médica.

Hipertensão

Observou-se hipertensão, incluindo crise hipertensiva, com o cabozantinib. A tensão arterial deve estar bem controlada antes do início do tratamento com cabozantinib. Após início do tratamento com cabozantinib, a tensão arterial deverá ser monitorizada inicialmente e de forma regular e tratada conforme necessário com terapêutica anti-hipertensora. No caso de hipertensão persistente apesar do uso de anti-hipertensores, o tratamento com cabozantinib deve ser interrompido até controlo da tensão arterial, após o qual se poderá retomar o cabozantinib com uma dose reduzida. Deve suspender-se o cabozantinib se a hipertensão for grave e persistente apesar da terapêutica anti-hipertensora e da redução da dose de cabozantinib. Em caso de crise hipertensiva, deve suspender-se o cabozantinib.

Osteonecrose

Observaram-se acontecimentos de osteonecrose do maxilar (ONM) com cabozantinib. Deve ser feito um exame oral antes do início do tratamento com cabozantinib e depois periodicamente durante o tratamento. Os doentes devem ser aconselhados no que se refere à prática de higiene oral. O tratamento com cabozantinib deve ser interrompido pelo menos 28 dias antes de uma cirurgia dentária ou procedimentos dentários invasivos agendados, se possível. Deve haver precaução em doentes em tratamento com medicamentos associados a ONM, como bifosfonatos. O cabozantinib deve ser descontinuado em doentes que apresentam ONM.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

Observou-se síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP) com o cabozantinib. Quando a SEPP é grave, deve considerar-se a suspensão do tratamento com cabozantinib. O tratamento com cabozantinib deve ser retomado com uma dose inferior quando a SEPP passar a grau 1.

Proteinúria

Observou-se proteinúria com o cabozantinib. Durante o tratamento com cabozantinib, a presença de proteínas na urina deve ser monitorizada regularmente. O cabozantinib deve ser interrompido em doentes que desenvolvam síndrome nefrótica.

Síndrome de encefalopatia reversível posterior

Observou-se Síndrome de Encefalopatia Reversível Posterior (PRES – *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) com o cabozantinib. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer doente que revele múltiplos sintomas, incluindo convulsões, cefaleias, distúrbios visuais, confusão ou função mental alterada. O tratamento com cabozantinib deve ser interrompido em doentes com PRES.

Prolongamento do intervalo QT

O cabozantinib deve ser utilizado com cuidado em doentes com historial de prolongamento do intervalo QT, doentes sob terapêutica com antiarrítmicos e doentes com doença cardíaca pré-existente, bradicardia ou distúrbios eletrolíticos. Ao se utilizar o cabozantinib, deve-se considerar uma monitorização periódica através de ECGs e doseamento dos eletrólitos (cálcio, potássio e magnésio séricos) durante o tratamento.

Disfunção da tiroide

Recomenda-se a avaliação laboratorial da função tiroideia no início do tratamento em todos os doentes. Os doentes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo pré-existent devem ser tratados de acordo com a prática clínica habitual antes do início do tratamento com cabozantinib. Todos os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto a sinais e sintomas de disfunção da tiroide durante o tratamento com cabozantinib. A função tiroideia deve ser monitorizada periodicamente ao longo do tratamento com cabozantinib. Os doentes que desenvolvam disfunção da tiroide devem ser tratados de acordo com a prática clínica habitual.

Alterações dos testes bioquímicos laboratoriais

O cabozantinib foi associado a um aumento da incidência de alterações eletrolíticas (incluindo hipo e hipercalcemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Foi observada hipocalcemia com cabozantinib com maior frequência e/ou severidade (incluindo Grau 3 e 4) em doentes com cancro da tiroide em comparação com doentes com outros cancros. Recomenda-se monitorizar os parâmetros bioquímicos durante o tratamento com cabozantinib e instituir uma terapêutica de substituição adequada de acordo com a prática clínica, se necessário. Os casos de encefalopatia hepática em doentes com CHC podem ser atribuídos ao desenvolvimento de distúrbios eletrolíticos. Devem-se considerar interrupções ou reduções de dose, ou a

descontinuação permanente do cabozantinib, em caso de alterações persistentes ou recorrentes significativas (ver Tabela 1).

Indutores e inibidores do CYP3A4

O cabozantinib é um substrato do CYP3A4. A administração simultânea de cabozantinib com cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, resultou num aumento da exposição plasmática ao cabozantinib. É necessário cuidado quando se administra cabozantinib com agentes que são potentes inibidores do CYP3A4. A administração simultânea de cabozantinib com rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, resultou numa diminuição da exposição plasmática ao cabozantinib. Por conseguinte, deve evitar-se a administração crónica de agentes que são potentes indutores do CYP3A4 com o cabozantinib (ver secções 4.2 e 4.5).

Substratos da glicoproteína-P

Num sistema de ensaio bidirecional utilizando células MDCK-MDR1, o cabozantinib foi um inibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mas não um substrato, das atividades de transporte da glicoproteína-P (P-gp). Por conseguinte, o cabozantinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da P-gp administrados concomitantemente. Os doentes devem ser alertados no que se refere à toma de um substrato da P-gp (p. ex. fexofenadina, aliscireno, ambrisentano, etexilato de dabigatran, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptan) enquanto estiverem a receber cabozantinib (ver secção 4.5).

Inibidores da MRP2

A administração de inibidores da MRP2 pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de cabozantinib. Por conseguinte, a utilização concomitante de inibidores da MRP2 (p. ex. ciclosporina, efavirenz, emtricitabina) deve ser cuidadosamente ponderada (ver secção 4.5).

Excipiente

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre o cabozantinib

Inibidores e indutores do CYP3A4

A administração a voluntários saudáveis de cetoconazol (400 mg diários, durante 27 dias), um potente inibidor do CYP3A4, reduziu a depuração do cabozantinib (em 29%) e aumentou a exposição plasmática à dose única de cabozantinib (AUC) em 38%. Por conseguinte, a coadministração de inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, sumo de toranja) com cabozantinib deve ser cuidadosamente ponderada.

A administração a voluntários saudáveis de rifampicina (600 mg diários, durante 31 dias), um potente indutor do CYP3A4, aumentou a depuração de cabozantinib (4,3 vezes) e diminuiu a exposição plasmática à dose única de cabozantinib (AUC) em 77%. Por conseguinte, a coadministração crónica de indutores potentes do CYP3A4 (p. ex. fenitoína, carbamazepina, rifampina, fenobarbital ou preparações à base de plantas contendo Hiperício [*Hypericum perforatum*]) com cabozantinib deve ser cuidadosamente ponderada.

Agentes modificadores do pH gástrico

A coadministração do inibidor da bomba de prótons (IBP) esomeprazol (40 mg diários, durante 6 dias) com uma dose única de 100 mg de cabozantinib a voluntários saudáveis não resultou num efeito clinicamente significativo sobre a exposição plasmática ao cabozantinib (AUC). Não é necessário qualquer ajuste de dose

quando são coadministrados agentes modificadores do pH gástrico (ou seja, IBP, antagonistas dos recetores H₂ e antiácidos) com cabozantinib.

Inibidores da MRP2

Dados *in vitro* demonstram que o cabozantinib é um substrato da MRP2. Por conseguinte, a administração de inibidores da MRP2 pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de cabozantinib.

Agentes sequestradores de sais biliares

Os agentes sequestradores de sais biliares, como a colestiramina e o colessevelam, podem interagir com o cabozantinib e afetar a absorção (ou reabsorção), resultando numa exposição potencialmente reduzida (ver secção 5.2). Desconhece-se o significado clínico destas interações potenciais.

Efeito do cabozantinib sobre outros medicamentos

Não foi investigado o efeito do cabozantinib sobre a farmacocinética de esteroides contraceptivos. Como não se pode garantir que o efeito contraceptivo não é alterado, recomenda-se um método adicional de contraceção, como um método de barreira.

Não foi investigado o efeito do cabozantinib sobre a farmacocinética da varfarina. Pode ser possível uma interação com a varfarina. No caso de tal associação, os valores do INR devem ser monitorizados.

Substratos da glicoproteína-P

Num sistema de ensaio bidirecional utilizando células MDCK-MDR1, o cabozantinib foi um inibidor (IC₅₀ = 7,0 µM), mas não um substrato, das atividades de transporte da P-gp. Por conseguinte, o cabozantinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da P-gp administrados concomitantemente. Os doentes devem ser alertados no que se refere à toma de um substrato da P-gp (p. ex. fexofenadina, aliscireno, ambrisentano, etexilato de dabigatran, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptan) enquanto estiverem a receber cabozantinib.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem a tomar cabozantinib. As companheiras de doentes masculinos a tomar cabozantinib também devem evitar engravidar. Os doentes masculinos e femininos e respetivos companheiros devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por um período de 4 meses, pelo menos, após conclusão do mesmo. Dado existir a possibilidade de os contraceptivos orais não poderem ser considerados "métodos eficazes de contraceção", os mesmos devem ser utilizados em conjunto com outro método, como um método de barreira (ver secção 4.5).

Gravidez

Não existem estudos em mulheres grávidas utilizando cabozantinib. Estudos realizados em animais revelaram efeitos embriofetais e teratogénicos (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O cabozantinib não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com cabozantinib.

Amamentação

Desconhece-se se o cabozantinib e/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Tendo em consideração os potenciais malefícios para os lactentes, as mães devem suspender a amamentação durante o tratamento com cabozantinib e por um período de 4 meses, pelo menos, após conclusão do mesmo.

Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade humana. Com base em resultados de segurança não-clínica, a fertilidade masculina e feminina pode ser afetada pelo tratamento com cabozantinib (ver secção 5.3). Antes do tratamento, devem aconselhar-se tanto homens como mulheres no sentido de procurarem aconselhamento e ponderarem a preservação da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do cabozantinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Reações adversas como fadiga e fraqueza foram associadas à utilização de cabozantinib. Por conseguinte, recomenda-se precaução ao conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Cabozantinib em monoterapia

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves mais frequentes na população de CCR (incidência $\geq 1\%$) são dor abdominal, diarreia, náuseas, hipertensão, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vômitos, desidratação, fadiga, astenia, diminuição do apetite, trombose venosa profunda, tonturas, hipomagnesemia e síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (SEPP).

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (verificadas em pelo menos 25% dos doentes) na população de CCR incluíram diarreia, fadiga, náuseas, diminuição do apetite, SEPP, hipertensão, diminuição de peso, vômitos, disgeusia, obstipação e aumento da AST. Foi observada hipertensão com maior frequência na população de CCR em primeira linha (67%) em comparação com os doentes de CCR após tratamento dirigido ao VEGF (37%).

As reações adversas graves mais frequentes na população de CHC (incidência $\geq 1\%$) são encefalopatia hepática, astenia, fadiga, SEPP, diarreia, hiponatremia, vômitos, dor abdominal e trombocitopenia.

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (verificadas em pelo menos 25% dos doentes) na população de CHC incluíram diarreia, diminuição do apetite, SEPP, fadiga, náuseas, hipertensão e vômitos.

As reações adversas graves mais frequentes na população de CDT ($\geq 1\%$ de incidência) foram diarreia, efusão pleural, pneumonia, embolismo pulmonar, hipertensão, anemia, trombose venosa profunda, hipocalcemia, osteonecrose do maxilar, dor, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, vômitos e insuficiência renal.

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (ocorridas em pelo menos 25% dos doentes) na população de CDT incluíram diarreia, SEPP, hipertensão, fadiga, diminuição do apetite, náuseas, aumento da alanina-aminotransferase, aumento da aspartato-aminotransferase e hipocalcemia.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas nos dados dos doentes tratados em monoterapia com cabozantinib no CCR, CHC e CDT (n=1128) ou notificadas após o uso em pós-comercialização de cabozantinib encontram-se listadas na Tabela 2. As reações adversas são listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e categorias de frequência. As frequências baseiam-se em todos os graus e definem-se como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas medicamentosas notificadas em ensaios clínicos ou após o uso em pós-comercialização em doentes tratados com cabozantinib em monoterapia

Infeções e infestações	
Frequentes	abcesso
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito Frequentes	anemia, trombocitopenia
Frequentes	neutropenia, linfopenia
Doenças endócrinas	
Muito Frequentes	Hipotiroidismo*

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito Frequentes	diminuição do apetite, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia
Frequentes	desidratação, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercaliemia, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, hipoglicemia
Doenças do sistema nervoso	
Muito Frequentes	disgeusia, cefaleias, tonturas
Frequentes	neuropatia periférica ^a
Pouco Frequentes	convulsões, acidente vascular cerebral, síndrome de encefalopatia reversível posterior
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	acufenos
Cardiopatias	
Pouco Frequentes	enfarte agudo do miocárdio
Vasculopatias	
Muito Frequentes	hipertensão, hemorragia ^{b*}
Frequentes	trombose venosa ^c
Pouco Frequentes	crise hipertensiva, trombose arterial
Desconhecido	aneurismas e disseções arteriais
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito Frequentes	disfonia, dispneia, tosse
Frequentes	embolia pulmonar
Pouco Frequentes	pneumotórax
Doenças gastrointestinais	
Muito Frequentes	diarreia [*] , náuseas, vômitos, estomatite, obstipação, dor abdominal, dispepsia
Frequentes	perfuração gastrointestinal [*] , pancreatite, fístula [*] , doença de refluxo gastroesofágico, hemorróidas, dor na boca, boca seca, disfagia
Pouco Frequentes	glossodinia
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	encefalopatia hepática [*]
Pouco Frequentes	hepatite colestática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito Frequentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea
Frequentes	prurido, alopecia, pele seca, dermatite acneiforme, alteração da cor do cabelo, hiperqueratose, eritema
Desconhecido	vasculite cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito Frequentes	dor nas extremidades
Frequentes	espasmos musculares, artralgia
Pouco Frequentes	osteonecrose do maxilar
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	proteinúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito Frequentes	fadiga, inflamação das mucosas, astenia, edema periférico
Exames complementares de diagnóstico^d	
Muito Frequentes	diminuição do peso, aumento da ALT, aumento da AST

Frequentes	aumento da ALP sérica, aumento da GGT, aumento da creatinina sérica, aumento da amilase, aumento da lipase, aumento da colesterolemia, aumento dos triglicerídeos no sangue
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Pouco Frequentes	complicações em feridas ^e

*Ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas para posterior caracterização.

^a incluindo polineuropatia; a neuropatia periférica é principalmente sensorial

^b Incluindo epistaxe como reação adversa notificada com maior frequência

^c Todas as trombozes venosas, incluindo trombose venosa profunda

^d Com base nas reações adversas notificadas

^e Dificuldade na cicatrização, complicação no local de incisão e deiscência de feridas.

Cabozantinib em associação com nivolumab no tratamento de primeira linha do CCR avançado

Resumo do perfil de segurança

Quando cabozantinib é administrado em associação com nivolumab, consultar o RCM do nivolumab antes de iniciar o tratamento. Para informações adicionais sobre o perfil de segurança do nivolumab em monoterapia, consultar o RCM do nivolumab.

Num conjunto de dados com cabozantinib 40 mg uma vez ao dia em associação com nivolumab 240 mg a cada duas semanas no CCR (n =320), com um acompanhamento mínimo de 16 meses, as reações adversas graves mais frequentes (incidência $\geq 1\%$) são diarreia, pneumonite, embolia pulmonar, pneumonia, hiponatremia, pirexia, insuficiência suprarrenal, vômitos e desidratação.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 25\%$) foram diarreia, fadiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatite, dor musculoesquelética, hipertensão, exantema, hipotireoidismo, diminuição do apetite, náuseas e dor abdominal. A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (Grau 1 ou 2).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas identificadas no ensaio clínico de cabozantinib em associação com nivolumab são apresentadas na Tabela 3, de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA e categorias de frequência. As frequências são baseadas em todos os graus e definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas com cabozantinib em associação com nivolumab

Infeções e infestações	
Muito frequente	infecção das vias respiratórias superiores
Frequente	pneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequente	eosinofilia
Doenças do sistema imunitário	
Frequente	hipersensibilidade (incluindo reação anafilática)
Pouco frequente	reação de hipersensibilidade associada a perfusão
Doenças endócrinas	
Muito frequente	hipotireoidismo, hipertireoidismo
Frequente	insuficiência suprarrenal
Pouco frequente	hipofisite, tiroidite
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequente	diminuição do apetite
Frequente	desidratação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequente	disgeusia, tonturas, cefaleia
Frequente	neuropatia periférica

Pouco frequente	encefalite autoimune, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequente	acufenos
Afeções oculares	
Frequente	olho seco, visão turva
Pouco frequente	uveíte
Cardiopatias	
Frequente	fibrilhação auricular, taquicardia
Pouco frequente	miocardite
Vasculopatias	
Muito frequente	hipertensão
Frequente	trombose ^a
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequente	disfonia, dispneia, tosse
Frequente	pneumonite, embolismo pulmonar, epistaxe, derrame pleural
Pouco frequente	pneumotórax
Doenças gastrointestinais	
Muito frequente	diarreia, vômitos, náuseas, obstipação, estomatite, dor abdominal, dispepsia
Frequente	colite, gastrite, dor na boca, boca seca, hemorróidas
Pouco frequente	pancreatite, perfuração do intestino delgado ^b , glossodinia
Afeções hepatobiliares	
Frequente	hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequente	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exantema ^c , prurido
Frequente	alopecia, pele seca, eritema, alteração da cor do cabelo
Pouco frequente	psoríase, urticária
Desconhecido	vasculite cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequente	dor musculoesquelética ^d , artralgia, espasmo muscular
Frequente	artrite
Pouco frequente	miopatia, osteonecrose do maxilar, fístula
Doenças renais e urinárias	
Muito frequente	proteinúria
Frequente	insuficiência renal, lesão renal aguda
Pouco frequente	nefrite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequente	fadiga, pirexia, edema
Frequente	dor, dor no peito
Exames complementares de diagnóstico ^e	
Muito frequente	aumento da ALT, aumento da AST, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglicemia, linfopenia, aumento da fosfatase alcalina, aumento da lipase, aumento da amilase, trombocitopenia, aumento da creatinina, anemia, leucopenia, hipercaliemia, neutropenia, hipercalcemia, hipoglicemia, hipocaliemia, aumento da bilirrubina total, hipermagnesemia, hipernatremia, diminuição de peso
Frequente	aumento da colesterolemia, hipertrigliceridemia

As frequências das reações adversas apresentadas na Tabela 3 podem não ser completamente atribuíveis ao cabozantinib apenas, podem também dever-se a contribuições de doenças subjacentes ou do nivolumab, utilizado em associação.

- ^a Trombose é um termo composto que inclui trombose da veia porta, trombose da veia pulmonar, trombose pulmonar, trombose da aorta, trombose arterial, trombose de veia profunda, trombose das veias pélvicas, trombose da veia cava, flebotrombose, flebotrombose dos membros
- ^b Foram notificados casos fatais
- ^c Exantema é um termo composto que inclui dermatite, dermatite acneiforme, dermatite bolhosa, erupção exfoliativa, erupção eritematosa, erupção folicular, erupção maculosa, erupção maculo-papular, erupção papular, erupção pruriginosa e erupção cutânea
- ^d Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dorsalgia, dor óssea, dor torácica musculoesquelética, mal-estar musculoesquelético, mialgia, dor cervical, dor nas extremidades, dor espinal
- ^e As frequências dos termos laboratoriais refletem a proporção de doentes que experienciaram um agravamento relativamente à linha de base em avaliações laboratoriais, com exceção da diminuição de peso, aumento da colesterolemia e hipertrigliceridemia

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados relativos às reações adversas seguintes baseiam-se em doentes que receberam CABOMETYX 60 mg por via oral uma vez ao dia em monoterapia nos estudos principais em CCR após terapêutica prévia dirigida ao VEGF e no tratamento de primeira linha do CCR, do CHC após terapêutica sistémica prévia e do CDT em doentes refratários ou que não elegíveis para iodo radioativo (RAI) e que progrediram durante ou após terapêutica sistémica prévia ou em doentes que receberam CABOMETYX 40 mg por via oral uma vez ao dia em associação com nivolumab no tratamento de primeira linha do CCR avançado (secção 5.1).

Perfuração gastrointestinal (GI) (ver secção 4.4)

No estudo em CCR após terapêutica prévia dirigida ao VEGF (METEOR), foram reportados casos de perfuração GI em 0,9% (3/331) dos doentes com CCR tratados com cabozantinib. Os acontecimentos foram de Grau 2 ou 3. A mediana de tempo até à ocorrência foi de 10,0 semanas.

No estudo do tratamento de primeira linha do CCR (CABOSUN), foram reportados casos de perfuração GI em 2,6% (2/78) dos doentes tratados com cabozantinib. Os acontecimentos foram de Graus 4 e 5.

No estudo em CHC (CELESTIAL), foram notificadas perfurações GI em 0,9% dos doentes tratados com cabozantinib (4/467). Todos os acontecimentos foram de Grau 3 ou 4. A mediana de tempo até ao seu início foi de 5,9 semanas.

No estudo em CDT (COSMIC-311), foi notificada perfuração GI de grau 4 em um (0,6%) dos doentes tratados com cabozantinib, que ocorreu após 14 semanas de tratamento.

Em associação com nivolumab no tratamento de primeira linha do CCR avançado (CA2099ER), a incidência de perfurações GI foi de 1,3% (4/320) nos doentes tratados. Um acontecimento foi de grau 3, dois foram de grau 4 e um foi de grau 5 (fatal).

Houve casos de perfuração fatal no programa clínico do cabozantinib.

Encefalopatia hepática (ver secção 4.4)

No estudo em CHC (CELESTIAL), foi notificada encefalopatia hepática (encefalopatia hepática, encefalopatia, encefalopatia hiperamonémica) em 5,6% dos doentes tratados com cabozantinib (26/467); Os acontecimentos foram de Grau 3-4 em 2,8% dos doentes e um (0,2%) acontecimento de Grau 5. A mediana de tempo até ao seu início foi de 5,9 semanas.

Não foram reportados casos de encefalopatia hepática nos estudos em CCR (METEOR, CABOSUN e CA2099ER) e no estudo em CDT (COSMIC-311).

Diarreia (ver secção 4.4)

No estudo em CCR após terapêutica prévia dirigida ao VEGF (METEOR), foi reportada diarreia em 74% dos doentes com CCR tratados com cabozantinib (245/331); Os acontecimentos foram de Grau 3-4 em 11% dos doentes. A mediana de tempo até ao seu início foi de 4,9 semanas.

No estudo de primeira linha do CCR (CABOSUN), foi notificada diarreia em 73% dos doentes tratados com cabozantinib (57/78): Os acontecimentos foram de Grau 3-4 em 10% dos doentes.

No estudo em CHC (CELESTIAL), foi notificada diarreia em 54% dos doentes tratados com cabozantinib (251/467): Os acontecimentos foram de Grau 3-4 em 9,9% dos doentes. A mediana de tempo até ao início de

todos os acontecimentos foi de 4,1 semanas. A diarreia levou a alterações de dose, interrupção e descontinuação em 84/467 (18%), 69/467 (15%) e 5/467 (1%) dos indivíduos, respetivamente.

No estudo em CDT (COSMIC-311), foi notificada diarreia em 62% dos doentes tratados com cabozantinib (105/170); acontecimentos de Grau 3-4 em 7,6%. A diarreia levou a redução ou a interrupção da dose em 24/170 (14%) e 36/170 (21%) dos doentes, respetivamente.

Em associação com nivolumab no tratamento de primeira linha do CCR avançado (CA2099ER), a incidência de diarreia foi notificada em 64,7% (207/320) dos doentes tratados; Acontecimentos de grau 3-4 em 8,4% (27/320). A mediana de tempo para o aparecimento de todos os acontecimentos foi de 12,9 semanas. Ocorreu atraso ou redução de dose em 26,3% (84/320) e descontinuação em 2,2% (7/320) dos doentes com diarreia, respetivamente.

Fístulas (ver secção 4.4)

No estudo em CCR após terapêutica prévia dirigida ao VEGF (METEOR), foram reportados casos de fístulas em 1,2% (4/331) dos doentes tratados com cabozantinib, incluindo casos de fístulas anais em 0,6% (2/331) dos doentes tratados com cabozantinib. Um acontecimento foi considerado de Grau 3; os restantes foram de Grau 2. A mediana de tempo até à ocorrência foi de 30,3 semanas.

No estudo do tratamento em primeira linha do CCR (CABOSUN), não foram reportados casos de fístulas. No estudo em CHC (CELESTIAL), foram notificadas fístulas em 1,5% (7/467) dos doentes com CHC. A mediana de tempo até ao seu início foi de 14 semanas.

No estudo em CDT (COSMIC-311), foram reportados casos de fístulas (duas fístulas anais e uma da faringe) em 1,8% (3/170) dos doentes tratados com cabozantinib.

Em associação com nivolumab no tratamento de primeira linha do CCR avançado (CA2099ER), foi notificada fístula em 0,9% (3/320) dos doentes tratados e a intensidade foi de Grau 1.

Houve fístulas fatais no programa clínico do cabozantinib

Hemorragia (ver secção 4.4)

No estudo em CCR após terapêutica prévia dirigida ao VEGF (METEOR), a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves (Grau \geq 3) foi de 2,1% (7/331) nos doentes com CCR tratados com cabozantinib. A mediana de tempo até à ocorrência foi de 20,9 semanas.

No estudo do tratamento em primeira linha do CCR (CABOSUN), a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves (Grau \geq 3) foi de 5,1% (4/78) nos doentes com CCR tratados com cabozantinib.

No estudo em CHC (CELESTIAL), a incidência de acontecimentos hemorrágicos severos (Grau \geq 3) foi de 7,3% nos doentes tratados com cabozantinib (34/467). A mediana de tempo até ao seu início foi de 9,1 semanas.

Em associação com nivolumab no tratamento de primeira linha do CCR avançado (CA2099ER), a incidência de hemorragia de Grau \geq 3 foi de 1,9% (6/320) nos doentes tratados.

No estudo em CDT (COSMIC-311), a incidência de acontecimentos hemorrágicos severos (grau \geq 3) foi de 2,4% nos doentes tratados com cabozantinib (4/170). A mediana de tempo até ao seu aparecimento foi de 80,5 dias.

Houve casos de hemorragias fatais no programa clínico do cabozantinib.

Síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) (ver secção 4.4)

Não foi reportado nenhum caso de PRES nos estudos METEOR, CABOSUN, CA2099ER e CELESTIAL, mas registaram-se casos de PRES num doente do estudo em CDT (COSMIC-311) e raramente noutros ensaios clínicos (em 2/4872 indivíduos; 0,04%).

Aumento das enzimas hepáticas quando cabozantinib é associado com nivolumab no CCR

Num estudo clínico em doentes com CCR não tratados previamente, com CCR avançado, a receber cabozantinib em associação com nivolumab, foi observada uma incidência superior de aumentos de ALT (10,1%) e AST (8,2%) de Graus 3 e 4 em comparação com o cabozantinib em monoterapia (aumento da ALT de 3,6% e da AST de 3,3% no estudo METEOR). A mediana de tempo para aparecimento do aumento da ALT ou da AST em grau \geq 2 foi de 10,1 semanas (intervalo: 2 a 106,6 semanas; n=85). Em doentes com aumento da ALT ou AST de grau \geq 2, ocorreu resolução para Graus 0-1 em 91% com uma mediana de tempo para resolução de 2,29 semanas (intervalo: 0,4 a 108,1 semanas).

Dos 45 doentes com aumentos de ALT ou AST de Grau \geq 2 a quem foi readministrado cabozantinib (n=10) ou nivolumab (n=10) em monoterapia ou em associação (n=25), foi observada recorrência de aumentos de

ALT ou AST de Grau ≥ 2 em 4 doentes a receber cabozantinib, em 3 doentes a receber nivolumab e em 8 doentes a receber a associação de cabozantinib com nivolumab.

Hipotiroidismo

No estudo em CCR após terapêutica dirigida ao VEGF (METEOR), a incidência de hipotiroidismo foi de 21% (68/331).

No estudo de tratamento em primeira linha do CCR (CABOSUN), a incidência de hipotiroidismo foi de 23% (18/78) nos doentes de CCR tratados com cabozantinib.

No estudo em CHC (CELESTIAL), a incidência de hipotiroidismo foi de 8,1% (38/467) nos doentes tratados com cabozantinib e de acontecimentos de Grau 3 foi de 0,4% (2/467).

No estudo em CDT (COSMIC-311), a incidência de hipotiroidismo foi de 2,4% (4/170), todos de grau 1-2, nenhum necessitando de alteração do tratamento.

Em associação com nivolumab no tratamento em primeira linha do CCR avançado (CA2099ER), a incidência de hipotiroidismo foi de 35,6% (114/320) nos doentes tratados.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe um tratamento específico para a sobredosagem com cabozantinib e os possíveis sintomas de sobredosagem ainda não foram estabelecidos.

Em caso de suspeita de sobredosagem, deve suspender-se o cabozantinib e instituir cuidados de suporte. Devem controlar-se os parâmetros clínicos e laboratoriais relativos ao metabolismo, pelo menos semanalmente ou conforme considerado clinicamente apropriado, de modo a avaliar eventuais tendências de mudança. As reações adversas associadas a uma sobredosagem devem ser tratadas sintomaticamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico, inibidor da proteína cinase, código ATC: L01EX07.

Mecanismo de ação

O cabozantinib é uma pequena molécula que inibe vários recetores da tirosina cinase (RTK) envolvidos no crescimento tumoral e na angiogénese, na regeneração patológica do osso, na resistência a medicamentos e na progressão metastática do cancro. O cabozantinib foi avaliado quanto à sua atividade inibidora de uma variedade de cinases e foi identificado como sendo um inibidor dos recetores da MET (proteína recetora do fator de crescimento do hepatócito) e do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Além disso, o cabozantinib inibe outras tirosina cinases, incluindo o recetor da GAS6 (AXL), a RET, a ROS1, a TYRO3, a MER, o recetor do fator das células estaminais (KIT), a TRKB, a tirosina cinase-3 (FLT3) semelhante a Fms e a TIE-2.

Efeitos farmacodinâmicos

Numa vasta gama de modelos tumorais pré-clínicos, o cabozantinib demonstrou um efeito relacionado com a dose de inibição do crescimento tumoral, regressão tumoral e/ou inibição das metástases.

Eletrofisiologia cardíaca

Num ensaio clínico controlado em doentes com carcinoma medular da tiroide, observou-se um aumento, desde a situação basal, em termos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia, QTcF) de 10 a 15 ms ao Dia 29 (mas não ao Dia 1), após início do tratamento com cabozantinib (numa dose de 140 mg uma vez

ao dia). Este efeito não esteve associado a uma alteração da morfologia do traçado cardíaco nem a novos ritmos. Neste estudo, nenhum dos doentes tratados com cabozantinib apresentou um QTcF confirmado > 500 ms, situação também verificada nos doentes tratados com cabozantinib nos estudos no CCR e no CHC (numa dose de 60 mg).

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma de células renais

Estudo aleatorizado em doentes com CCR após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (METEOR)

A segurança e eficácia do CABOMETYX no tratamento do carcinoma de células renais após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foram avaliadas num estudo de Fase 3 (METEOR), aleatorizado, sem ocultação e multicêntrico. Doentes (N = 658) com CCR avançado com um componente de células claras previamente medicados com pelo menos 1 inibidor do recetor VEGF da tirosina cinase (VEGFR TKI) foram aleatorizados (1:1) para receber cabozantinib (N = 330) ou everolímus (N = 328). Os doentes podiam ter recebido outras terapias anteriores, incluindo citocinas e anticorpos visando o VEGF, o recetor de morte programada 1 (PD-1) ou respetivos ligandos. Foram permitidos doentes com metástases cerebrais tratadas. A sobrevivência livre de progressão (PFS – *progression-free survival*) foi avaliada em ocultação por uma comissão independente de análise radiológica, sendo a análise primária realizada entre os primeiros 375 doentes aleatorizados. Os parâmetros de avaliação de eficácia secundários foram a taxa de resposta objetiva (ORR – *objective response rate*) e a sobrevivência global (OS – *overall survival*). Os tumores foram avaliados de 8 em 8 semanas durante os primeiros 12 meses, passando a ser avaliados de 12 em 12 semanas daí em diante.

Os dados demográficos e as características da doença na situação basal foram semelhantes entre os braços do cabozantinib e do everolímus. A maioria dos doentes eram homens (75%) com uma idade mediana de 62 anos. Setenta e um por cento (71%) tinham recebido apenas um VEGFR TKI anterior; 41% dos doentes tinham recebido sunitinib como único VEGFR TKI anterior. De acordo com os critérios do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* para prognóstico da categoria de risco, 46% tinham um prognóstico favorável (0 fatores de risco), 42% tinham um prognóstico intermédio (1 fator de risco) e 13% tinham um prognóstico fraco (2 ou 3 fatores de risco). Cinquenta e quatro por cento (54%) dos doentes tinham 3 ou mais órgãos com doença metastática, incluindo pulmões (63%), gânglios linfáticos (62%), fígado (29%) e ossos (22%). A mediana da duração do tratamento foi de 7,6 meses (intervalo de 0,3 - 20,5) no caso dos doentes que receberam cabozantinib e de 4,4 meses (intervalo de 0,21 - 18,9) no caso dos doentes que receberam everolímus.

Comparativamente com o everolímus, o cabozantinib demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa em termos de PFS (Figura 1 e Tabela 4). Foi realizada uma análise interina planeada da OS aquando da análise da PFS, não se tendo atingido o limiar interino para significado estatístico (202 acontecimentos, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). Numa análise interina posterior não planeada da OS, foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa no caso dos doentes aleatorizados para o cabozantinib comparativamente com o everolímus (320 acontecimentos, mediana de 21,4 meses vs. 16,5 meses; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; Figura 2). Foram observados resultados comparáveis para a OS numa análise de follow-up (descritiva) aos 430 acontecimentos.

Análises exploratórias da PFS e da OS na população ITT também demonstraram resultados consistentes favoráveis ao cabozantinib comparativamente com o everolímus em diferentes subgrupos de acordo com a idade (< 65 vs. ≥ 65, sexo, grupo de risco do MSKCC (favorável, intermédio, alto), estado ECOG (0 vs. 1), tempo decorrido desde o diagnóstico até à aleatorização (< 1 ano vs. ≥ 1 ano), estado MET do tumor (alto vs. baixo vs. desconhecido), metástases ósseas (ausência vs. presença), metástases viscerais (ausência vs. presença), metástases viscerais e ósseas (ausência vs. presença), número de VEGFR-TKI anteriores (1 vs. ≥ 2) e duração do primeiro VEGFR-TKI (≤ 6 meses vs. > 6 meses).

Os resultados em termos de taxa de resposta objetiva encontram-se resumidos na Tabela 5.

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de sobrevivência livre de progressão segundo a comissão independente de análise radiológica, em doentes com CCR após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (primeiros 375 doentes aleatorizados) (METEOR)

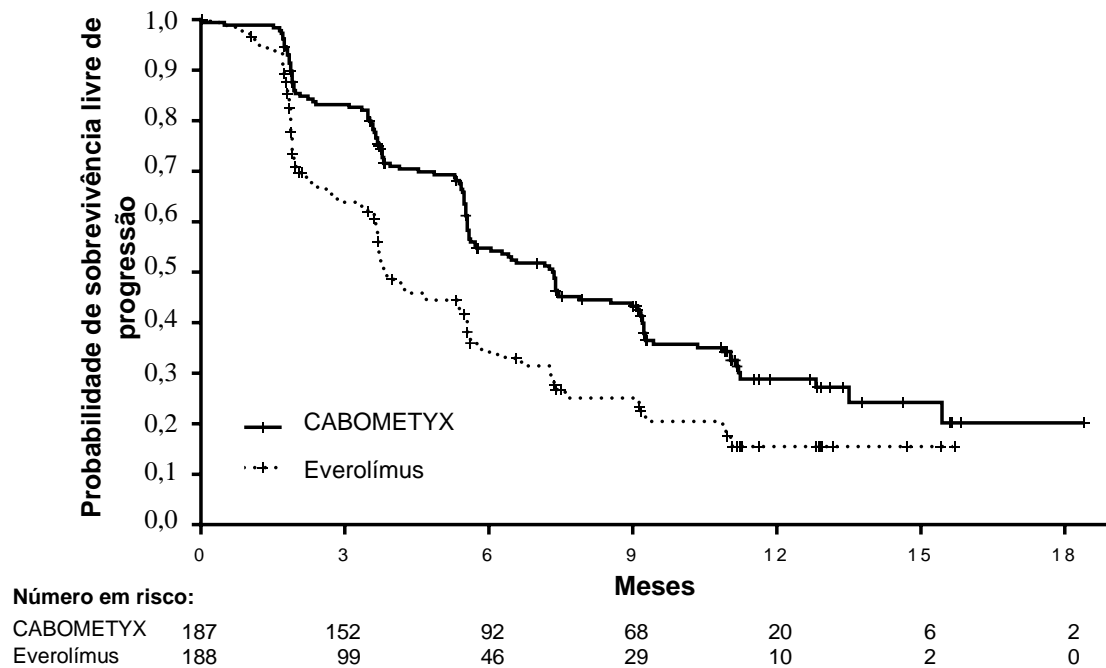


Tabela 4: Resumo dos resultados em termos de PFS segundo a comissão independente de análise radiológica em doentes com CCR após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (METEOR)

Parâmetro de avaliação	População de análise de PFS primária		População em intenção de tratamento	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediana da PFS (IC de 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 de 95%), valor p ¹	0,58 (0,45, 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p < 0,0001	

¹ Teste de "log-rank" estratificado

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência global em doentes com CCR após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (METEOR)

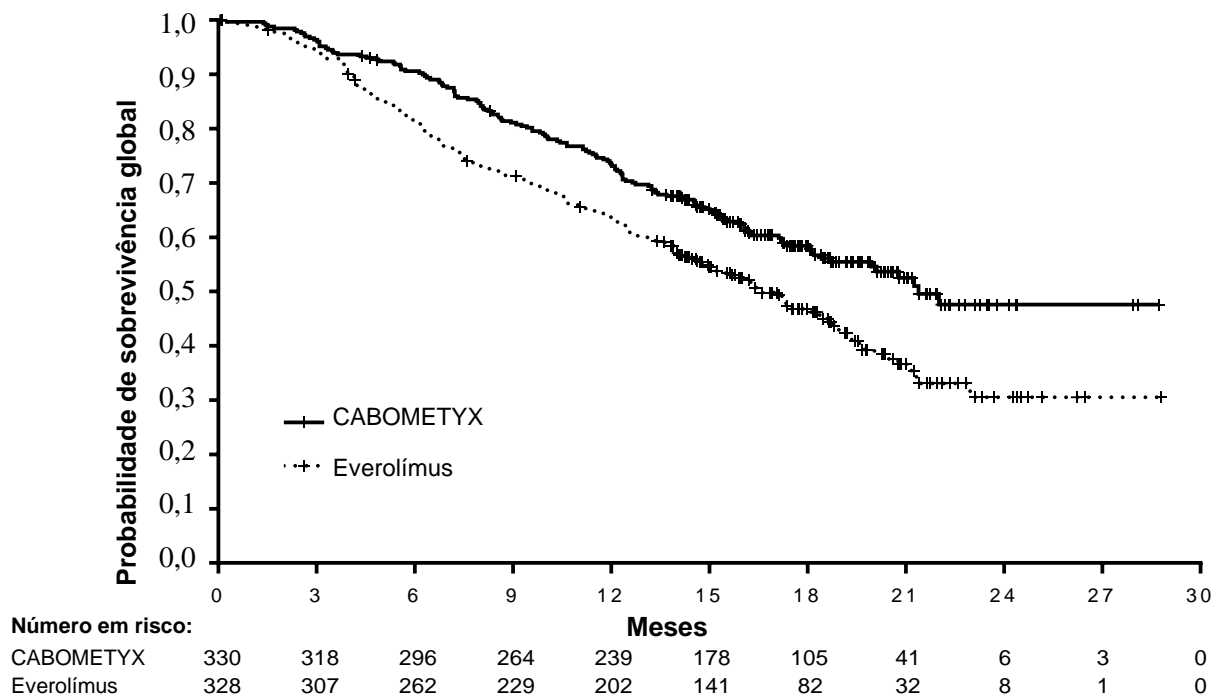


Tabela 5: Resumo dos resultados em termos de taxa de resposta objetiva (ORR) segundo a comissão independente de análise radiológica (IRC) e a análise do investigador, em doentes com CCR após terapêutica prévia dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

Parâmetro de avaliação	Análise primária da ORR, população em intenção de tratamento (IRC)		ORR segundo a análise do investigador, população em intenção de tratamento	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (apenas respostas parciais) (IC de 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
Valor p ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Resposta parcial	17%	3%	24%	4%
Mediana de tempo até à primeira resposta, meses (IC de 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)
Doença estável como melhor resposta	65%	62%	63%	63%
Doença progressiva como melhor resposta	12%	27%	9%	27%

¹ Teste do Qui quadrado

Estudo aleatorizado no tratamento em primeira linha de doentes com carcinoma de células renais (CABOSUN)

A segurança e eficácia do CABOMETYX no tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais foram avaliadas num estudo randomizado, sem ocultação e multicêntrico (CABOSUN). Os doentes (N=157) com CCR não tratado, localmente avançado ou metastático com uma componente de células claras foram randomizados (1:1) de forma a receberem cabozantinib (N=79) ou sunitinib (N=78). Os doentes tinham de ter doença com risco intermédio ou alto, conforme definido pelas categorias de grupo de risco do *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). Os doentes foram estratificados por grupo de risco IMDC e pela presença de metástases ósseas (sim/não). Aproximadamente 75% dos doentes tinham sido sujeitos a nefrectomia antes do início do tratamento.

Nos doentes de risco intermédio havia um ou dois dos seguintes fatores de risco, enquanto que nos doentes de baixo risco havia três ou mais fatores de risco: tempo desde o diagnóstico de CCR até ao tratamento sistémico < 1 ano, Hgb < LLN, cálcio corrigido > ULN, KPS < 80%, contagem de neutrófilos > ULN e contagem de plaquetas > ULN.

O objetivo primário foi a PFS. Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a sobrevivência global (OS). As avaliações tumorais foram realizadas a cada 12 semanas.

As características demográficas e de doença basais foram idênticas entre os braços de cabozantinib e de sunitinib. A maior parte dos doentes eram do sexo masculino (78%), com uma idade mediana de 62 anos. A distribuição dos doentes por grupos de risco IMDC foi de 81% com risco intermédio (1-2 fatores de risco) e 19% com risco alto (≥3 fatores de risco). A maior parte dos doentes (87%) tinham um estado de performance ECOG de 0 ou de 1; 13% tinham um estado de performance ECOG de 2. Trinta e seis por cento (36%) dos doentes tinham metástases ósseas.

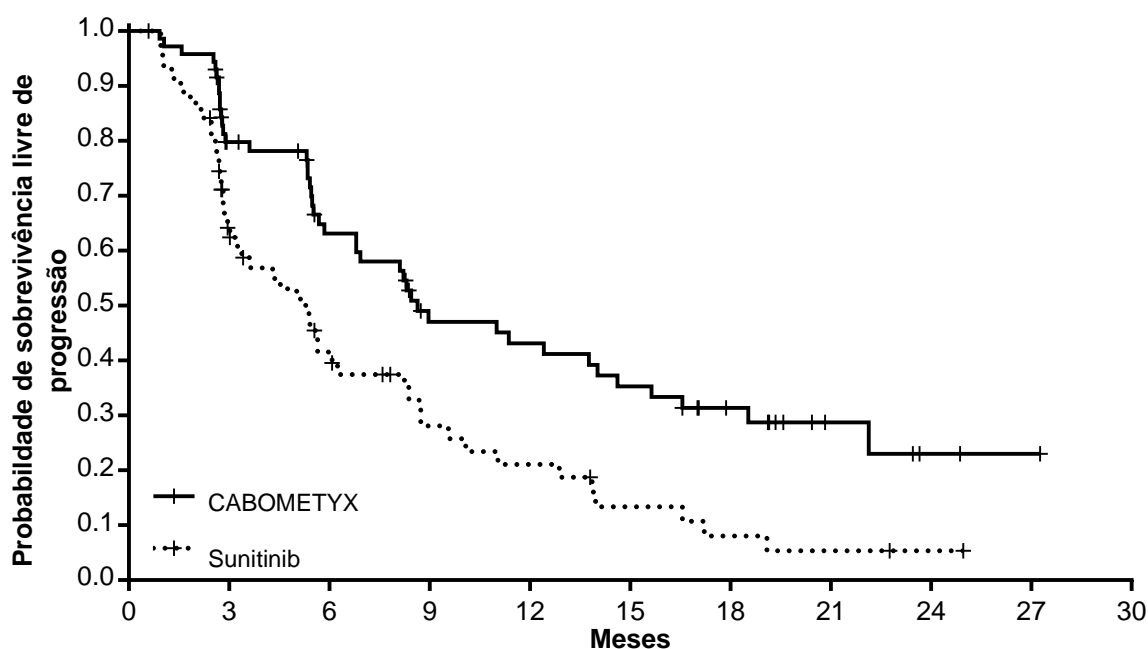
Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa da PFS na avaliação retrospectiva feita em ocultação por um comité independente de análise radiológica (IRC) com o cabozantinib em comparação com o sunitinib (Figura 3 e Tabela 6). Os resultados de PFS da análise feita pelo Investigador e da análise feita pelo IRC foram consistentes.

Tanto os doentes com resultado MET positivo como negativo apresentaram um efeito favorável com o cabozantinib em comparação com sunitinib, com atividade superior em doentes com resultado MET positivo em comparação com os doentes com estado MET negativo (HR=0,32 (0,16, 0,63) vs 0,67 (0,37, 1,23)) respetivamente.

O tratamento com cabozantinib esteve associado a uma tendência para maior sobrevivência em comparação com sunitinib (Tabela 6). O estudo não foi desenhado para análise da OS e os dados são imaturos.

Os resultados da taxa de resposta objetiva (ORR) encontram-se resumidos na Tabela 6.

Figura 3: Curva de Kaplan Meier da PFS pelo IRC dos indivíduos com CCR tratados em 1ª linha



Número em risco:

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

Tabela 6: Resultados de eficácia em indivíduos com CCR tratados em 1ª linha (população ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Sobrevivência livre de progressão (PFS) pelo IRC ^a		
Mediana da PFS em meses (95% IC)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95% IC); estratificado ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Valor de p no log-rank de dois lados; estratificado ^b	p=0,0005	
Sobrevivência livre de progressão (PFS) pelo Investigador		
Mediana da PFS em meses (95% IC)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95% IC); estratificado ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Valor de p no log-rank de dois lados; estratificado ^b	p=0,0042	
Sobrevivência global (OS)		
Mediana da OS em meses (95% IC)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95% IC); estratificado ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
n da Taxa de resposta objetiva (ORR) (%) pelo IRC		
Respostas completas	0	0
Respostas parciais	16 (20)	7 (9)
ORR (apenas respostas parciais)	16 (20)	7 (9)
Doença estável	43 (54)	30 (38)
Doença progressiva	14 (18)	23 (29)
n da Taxa de resposta objetiva (ORR) (%) pelo Investigador		
Respostas completas	1 (1)	0
Respostas parciais	25 (32)	9 (12)
ORR (apenas respostas parciais)	26 (33)	9 (12)

Doença estável	34 (43)	29 (37)
Doença progressiva	14 (18)	19 (24)

^a de acordo com a censura da UE

^b Fatores de estratificação por IxRS incluem as categorias de risco do IMDC (risco intermédio, risco alto e metástases ósseas (sim, não))

^c Estimado com o modelo de risco proporcional de Cox ajustado aos fatores de estratificação por IxRS. *Hazard ratio* < 1 indica uma sobrevivência livre de progressão a favor do cabozantinib

Estudo de fase 3 aleatorizado de cabozantinib em associação com nivolumab vs. sunitinib (CA2099ER)

A segurança e eficácia de cabozantinib 40 mg por dia por via oral em associação com nivolumab 240 mg por via intravenosa a cada 2 semanas no tratamento de primeira linha do CCR avançado/metastático foram avaliadas num estudo sem ocultação de fase 3, aleatorizado (CA2099ER). O estudo incluiu doentes (com idade igual ou superior a 18 anos) com CCR avançado ou metastático com um componente de células claras, com escala de desempenho de Karnofsky (KPS) \geq 70% e doença mensurável segundo RECIST v1.1, independentemente do nível de expressão de PD-L1 ou grupo de risco IMDC. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou outras situações clínicas que requeriam imunossupressão sistémica, doentes com tratamento prévio com anticorpos anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4, hipertensão mal controlada apesar de terapêutica antihipertensiva, metástases cerebrais ativas e insuficiência suprarrenal não controlada. Os doentes foram estratificados de acordo com a pontuação de prognóstico IMDC, por expressão tumoral de PD-L1 e por região.

Foram aleatorizados no total 651 doentes para receber cabozantinib 40 mg uma vez ao dia por via oral em associação com nivolumab 240 mg (n=323) administrado por via intravenosa a cada 2 semanas ou sunitinib (n = 328) 50 mg ao dia por via oral durante 4 semanas seguido por 2 semanas de descanso. O tratamento foi continuado até progressão de doença ou toxicidade inaceitável, com administração de nivolumab até aos 24 meses. Foi permitido o tratamento para além da progressão definida inicialmente por avaliação pelos critérios RECIST, versão 1.1, pelo investigador caso o doente tivesse benefício e se o medicamento em estudo fosse tolerado, tal como determinado pelo investigador. A primeira avaliação tumoral pós- basal foi realizada às 12 semanas (\pm 7 dias) após a aleatorização. As avaliações tumorais subsequentes foram realizadas a cada 6 semanas (\pm 7 dias) até à Semana 60 e depois a cada 12 semanas (\pm 14 dias) até progressão radiográfica, confirmada por revisão Central Independente Cega (*Blinded Independent Central review - BICR*). A medida primária de eficácia foi a PFS, conforme determinada por BICR. As medidas secundárias de eficácia incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a sobrevivência global (OS).

As características basais foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 61 anos (intervalo: 28-90) com 38,4% com \geq 65 anos de idade e 9,5% com \geq 75 anos de idade. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (73,9%) e de raça branca (81,9%). Oito por cento dos doentes eram asiáticos, 23,2% e 76,5% dos doentes tinham um KPS basal de 70 a 80% e de 90 a 100%, respetivamente. A distribuição dos doentes por categorias de risco IMDC foi de 22,6% favorável, 57,6% intermédio e 19,7% alto. Quanto à expressão tumoral para PD-L1, 72,5% dos doentes tinham expressão PD-L1 < 1% ou indeterminada e 24,9% dos doentes tinham expressão PD-L1 \geq 1%. 11,5% dos doentes tinham tumores com características sarcomatoides. A mediana da duração de tratamento foi de 14,26 meses (intervalo: 0,2-27,3 meses) nos doentes tratados com cabozantinib em associação com nivolumab e de 9,23 meses (intervalo: 0,8-27,6 meses) nos doentes tratados com sunitinib.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo na PFS, OS e ORR nos doentes aleatorizados para cabozantinib em associação com nivolumab em comparação com sunitinib.

Os resultados de eficácia da análise primária (acompanhamento mínimo de 10,6 meses; acompanhamento mediano de 18,1 meses) são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
PFS por BICR		
Acontecimentos	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)
OS		
Acontecimentos	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.)
Taxa (IC 95%)		
Aos 6 meses	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
ORR por BICR (CR + PR)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IC 95%) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Diferença na ORR (IC 95%) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
Valor p ^h	< 0,0001	
Resposta completa (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Resposta parcial (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Doença estável (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana da duração da resposta^d		
Meses (intervalo)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Mediana do tempo para a resposta		
Meses (intervalo)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Modelo de riscos proporcionais de Cox Estratificado. A taxa de risco (Hazard Ratio; HR) é de nivolumab e cabozantinib em relação ao sunitinib.

^b Valor p 2-sided do teste de Log-rank regular estratificado.

^c Teste de Log-rank estratificado por categoria de risco de prognóstico IMDC (0, 1-2, 3-6), expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ ou indeterminada) e região (EUA/Canadá/Europa Ocidental/Europa do Norte, Resto do Mundo) conforme incluído no IRT.

^d Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

^e Limite para significância estatística do valor p $< 0,0111$.

^f IC com base no método de Clopper e Pearson.

^g Diferença da taxa de resposta objetiva ajustada aos estratos (nivolumab+cabozantinib - Sunitinib) com base em DerSimonian e Laird

^h Valor p 2-sided do teste de CMH.

NE = não estimável

A análise primária da PFS incluiu a censura de novos tratamentos anti-cancerígenos (Tabela 7). Os resultados da PFS com e sem censura de novos tratamentos anti-cancerígenos foram consistentes.

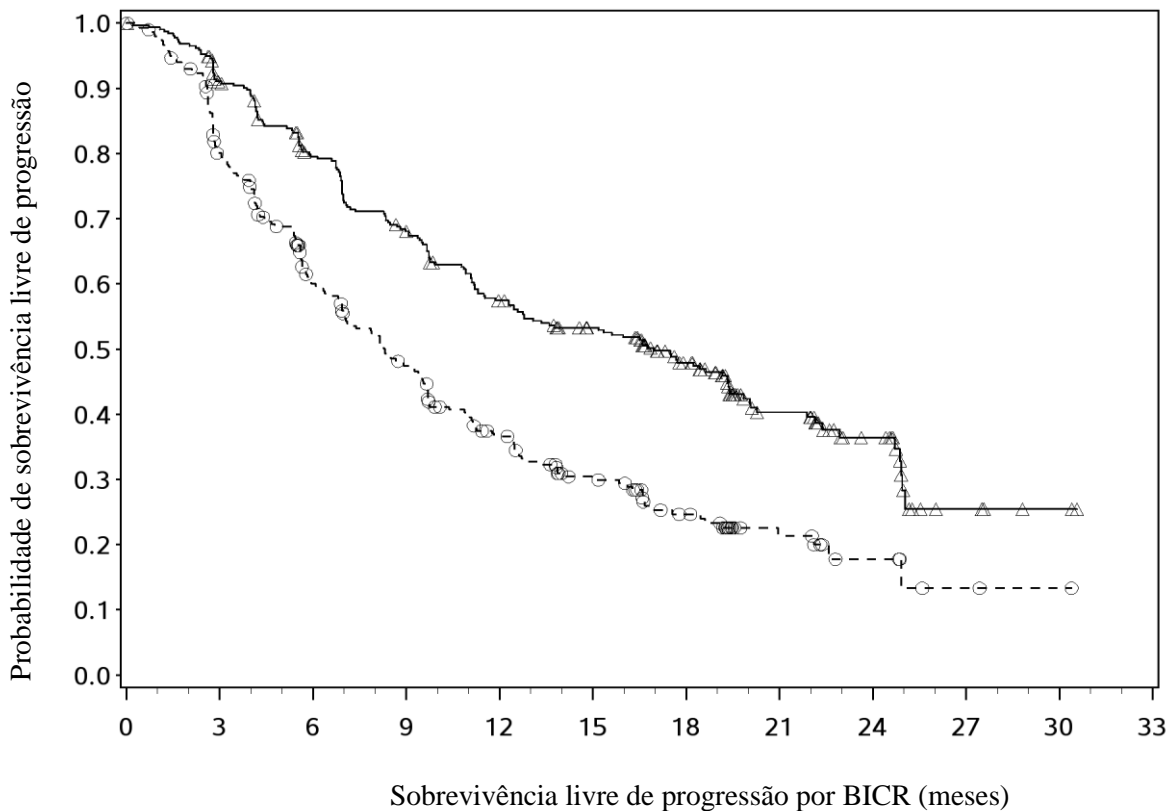
Foi observado benefício na PFS no braço de cabozantinib em associação com nivolumab vs. sunitinib, independentemente da expressão tumoral de PD-L1. A mediana da PFS para uma expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ foi de 13,08 meses para o cabozantinib em associação com nivolumab e de 4,67 meses no braço de sunitinib (HR = 0,45; IC 95%: 0,29, 0,68). Para uma expressão tumoral de PD-L1 $< 1\%$, a mediana da PFS foi de 19,84 meses para o cabozantinib em associação com nivolumab e de 9,26 meses no braço de sunitinib (HR = 0,50; IC 95%: 0,38, 0,65).

Foi observado benefício na PFS no braço de cabozantinib em associação com nivolumab vs. sunitinib independentemente da categoria de risco (IMDC). A mediana da PFS para o grupo de risco favorável não foi alcançada para o cabozantinib em associação com nivolumab e foi de 12,81 meses no braço de sunitinib (HR

= 0,60; IC 95%: 0,37, 0,98). A mediana da PFS no grupo de risco intermédio foi de 17,71 meses para o cabozantinib em associação com nivolumab e de 8,38 meses no braço de sunitinib (HR = 0,54; IC 95%: 0,41, 0,73). A mediana da PFS no grupo de risco alto foi de 12,29 meses para o cabozantinib em associação com nivolumab e de 4,21 meses no braço de sunitinib (HR = 0,36; IC 95%: 0,23, 0,58).

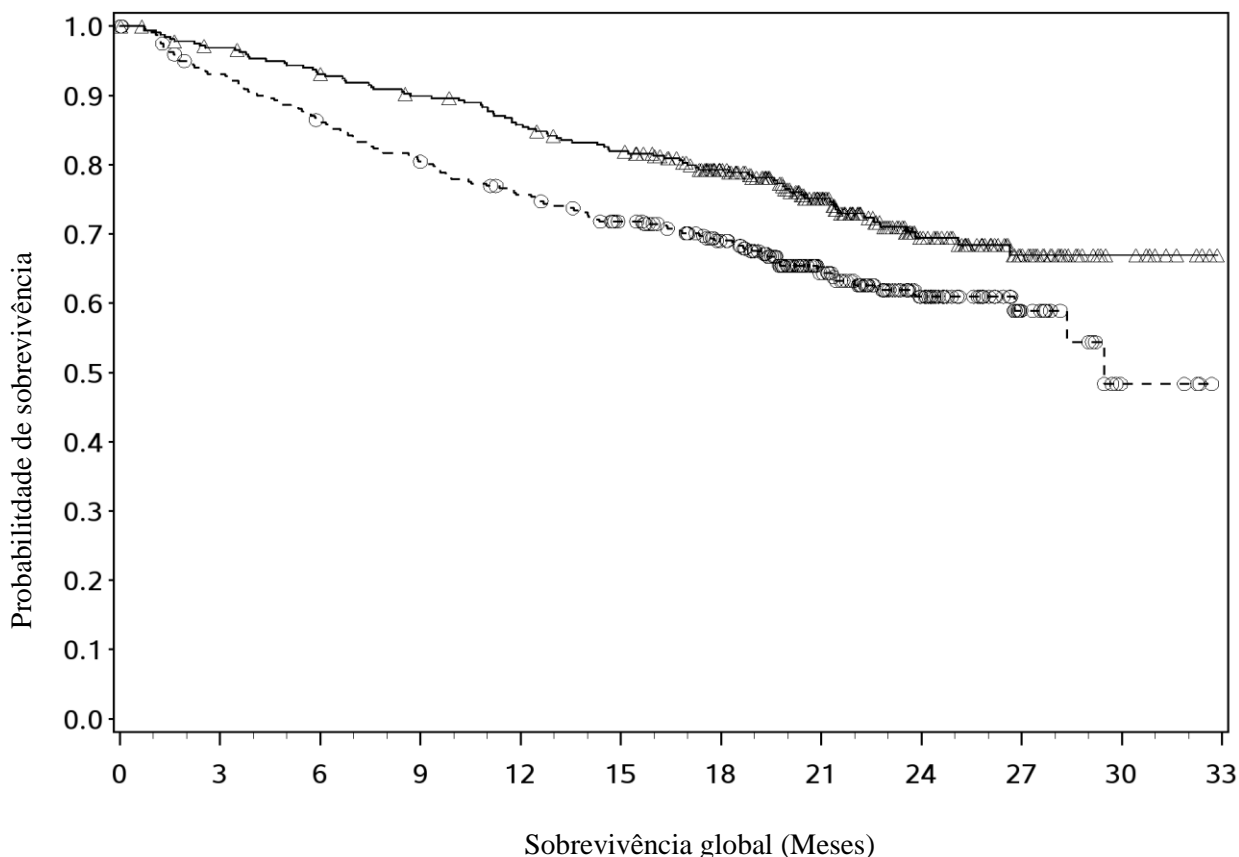
Foi efetuada uma atualização da análise da PFS e da OS quando todos os doentes tinham tido um acompanhamento mínimo de 16 meses e um acompanhamento mediano de 23,5 meses (ver figuras 4 e 5). A taxa de risco (HR) da PFS foi de 0,52 (IC 95%: 0,43; 0,64). A taxa de risco (HR) da OS foi de 0,66 (IC 95%: 0,50 ; 0,87). Os dados de eficácia atualizados (PFS e OS) nos subgrupos de categorias de risco de prognóstico IMDC e níveis de expressão PD-L1 confirmaram os resultados originais. Com a atualização da análise, é atingida a mediana da PFS para o grupo de risco favorável.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier da PFS (CA2099ER)



Sobrevivência livre de progressão por BICR (meses)											
Número de indivíduos em risco											
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 (acontecimentos: 175/323), mediana e IC 95,0%: 16,95 (12,58, 19,38)											
--○-- Sunitinib (acontecimentos: 206/328), mediana e IC 95,0%: 8,31 (6,93, 9,69)											

Figura 5 : Curvas de Kaplan Meier da OS (CA2099ER)



Número de indivíduos em risco		Sobrevivência global (Meses)											
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 (acontecimentos: 86/323), mediana e IC 95%: NE
 --○-- Sunitinib (acontecimentos: 116/328), mediana e IC 95%:29,47 (28,35, NE)

Carcinoma Hepatocelular

Estudo controlado em doentes que receberam terapêutica prévia com sorafenib (CELESTIAL)

A segurança e a eficácia do CABOMETYX foram avaliadas num estudo de Fase 3 randomizado, em dupla ocultação e controlado com placebo (CELESTIAL). Os doentes (N=707) com CHC não candidatos a tratamento curativo e que tinham recebido previamente sorafenib para doença avançada foram randomizados (2:1) para receberem cabozantinib (N=470) ou placebo (N=237). Os doentes podiam ter recebido uma outra terapêutica sistémica para doença avançada para além do sorafenib. A randomização foi estratificada por etiologia da doença (HBV [com ou sem HCV], HCV [sem HBV], ou outra), região geográfica (Ásia, outras regiões) e por presença de disseminação extra-hepática da doença e/ou invasão macrovascular (Sim, Não).

O endpoint primário de eficácia foi a sobrevivência global (OS). Os endpoints secundários de eficácia foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR), avaliadas pelo Investigador através de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 8 semanas. Os indivíduos continuaram o tratamento do estudo em ocultação após progressão radiológica da doença enquanto tinham benefício clínico ou até ser necessário um tratamento sistémico subsequente ou terapêutica anticancerígena local dirigida ao fígado. Não foi permitido crossover do placebo para o cabozantinib durante a fase de tratamento em ocultação.

As características basais demográficas e da doença foram idênticas entre os braços de cabozantinib e de placebo e são apresentadas a seguir os dados de todos os 707 doentes randomizados.

A maioria dos doentes (82%) eram do sexo masculino: a idade mediana foi de 64 anos. A maioria dos doentes (56%) eram Caucasianos e 34% Asiáticos. Cinquenta e três por cento (53%) dos doentes tinham um ECOG *performance status* (PS) 0 e 47% tinham um ECOG PS 1. Quase todos os doentes (99%) eram Child Pugh A e 1% Child Pugh B. A etiologia do CHC incluiu 38% vírus da hepatite B (HBV), 21% vírus da hepatite C (HCV), 40% outros (nem HBV, nem HCV). Setenta e oito por cento (78%) tinham presença de invasão vascular macroscópica e/ou disseminação tumoral extra-hepática, 41% tinham níveis de alfa-fetoproteína (AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/l}$, 44% tinham sido tratados por embolização transarterial loco-regional ou procedimentos de quimioinfusão e 37% por radioterapia anterior ao tratamento com cabozantinib. A mediana da duração do tratamento com sorafenib foi de 5,32 meses. Setenta e dois por cento (72%) dos doentes tinham recebido 1 e 28% tinham recebido 2 regimes terapêuticos sistêmicos prévios para doença avançada.

Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa da OS com o cabozantinib em comparação com o placebo (Tabela 8 e Figura 6).

Os achados de PFS e ORR encontram-se resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados de eficácia no CHC (população ITT, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
<u>Sobrevivência Global (OS)</u>		
Mediana da OS (IC 95%), meses	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
HR (IC 95%) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
Valor p ¹	p=0,0049	
<u>Sobrevivência livre de progressão (PFS)³</u>		
Mediana da PFS em 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	
<u>Estimativas de Kaplan-Meier da percentagem de indivíduos sem acontecimentos aos 3 meses</u>		
% (IC 95%)	67,0% (62,2%, 71,3%)	33,3% (27,1%, 39,7%)
<u>Taxa de resposta objetiva n (%)³</u>		
Respostas completas (CR)	0	0
Respostas parciais (PR)	18 (4)	1 (0.4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0.4)
Valor p ^{1,4}	p=0,0086	
Doença estável	282 (60)	78 (33)
Doença progressiva	98 (21)	131 (55)

¹ teste de log-rank estratificado de 2 lados com etiologia da doença (HBV [com ou sem HCV], HCV [sem HBV], ou outro), região geográfica (Ásia, outras regiões), e presença de disseminação extra-hepática da doença e/ou invasão macrovascular (Sim, Não) como fatores de estratificação (por dados de IVRS)

² estimada através do modelo de riscos proporcionais de Cox

³ avaliado pelo investigador por RECIST 1.1

⁴ teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado

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

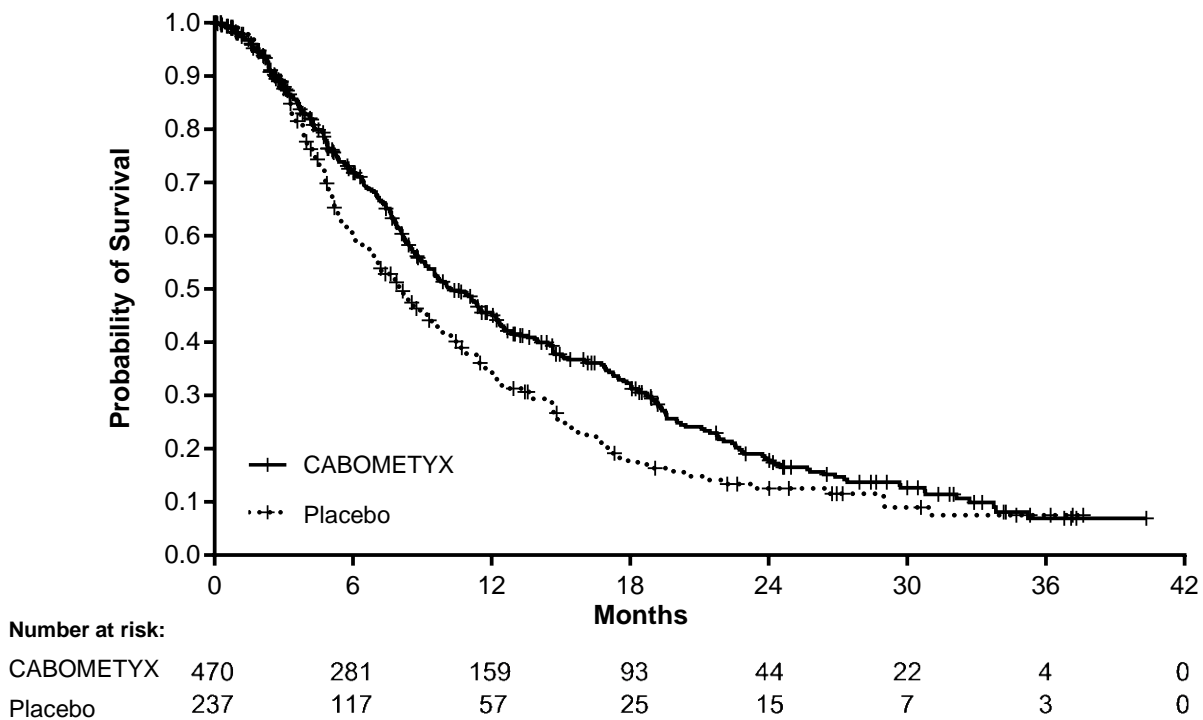
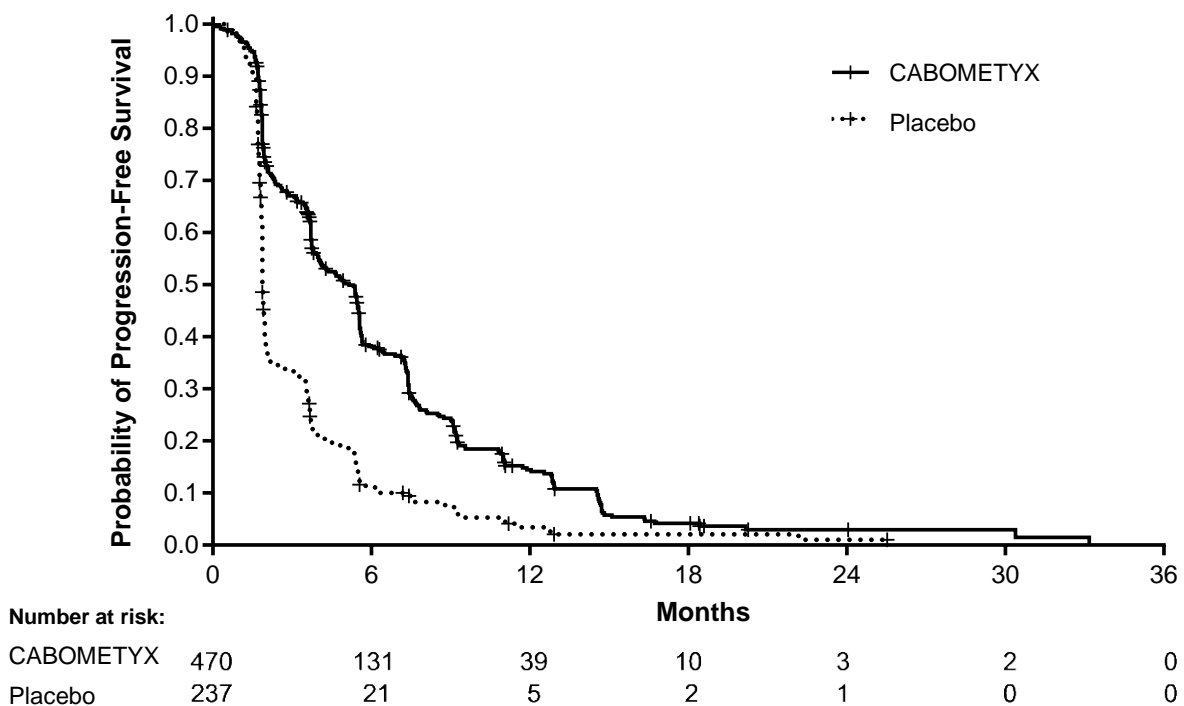


Figura 7: Curva de Kaplan Meier da sobrevivência livre de progressão (CELESTIAL)



A incidência de terapêutica sistêmica anticancerígena não protocolada não radioativa e local dirigida ao fígado (*non-protocol anticancer therapy*, NPACT) foi de 26% no braço de cabozantinib e de 33% no braço de placebo. Os indivíduos que receberam estas terapêuticas tiveram que descontinuar o tratamento em estudo. Uma análise de OS exploratória que censurou a utilização de NPACT suportou a análise primária: o

HR, ajustado para fatores de estratificação (por IxRS), foi de 0,66 (IC 95%: 0,52, 0,84; valor de p logrank estratificado = 0,0005). As estimativas de Kaplan- Meier para a mediana da duração da OS foram de 11,1 meses no braço de cabozantinib *versus* 6,9 meses no braço de placebo, uma diferença estimada de 4,2 meses entre as médias.

A qualidade de vida não específica da doença (QoL) foi avaliada através do EuroQoL EQ-5D-5L. Foi observado um efeito negativo do cabozantinib *versus* placebo sobre a pontuação do índice de utilidades do EQ-5D durante as primeiras semanas de tratamento. Apenas estão disponíveis dados limitados de QoL após este período.

Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT)

Estudo controlado com placebo em doentes adultos que receberam terapêutica sistêmica prévia e são refratários ou não elegíveis para iodo radioativo (COSMIC-311)

A segurança e a eficácia do CABOMETYX foram avaliadas no estudo COSMIC-311, um estudo multicêntrico, randomizado (2:1), em dupla ocultação, controlado por placebo, em doentes adultos com doença localmente avançada ou metastática com cancro diferenciado da tireoide que progrediu após um máximo de duas terapias prévias direcionadas ao VEGFR (incluindo, mas não se limitando a, lenvatinib ou sorafenib) e eram refratários ao iodo radioativo ou não elegíveis. Os doentes com doença mensurável e progressão radiográfica documentada por RECIST 1.1 pelo Investigador, durante ou após o tratamento com TKI direcionado ao VEGFR, foram randomizados (N = 258) para receber 60 mg de cabozantinib por via oral uma vez ao dia (N = 170) ou placebo (N = 88).

A randomização foi estratificada pelo tratamento prévio com lenvatinib (sim vs. não) e idade (≤ 65 anos vs. > 65 anos). Os doentes elegíveis randomizados para placebo foram autorizados a passar para cabozantinib após confirmação de doença progressiva por revisão radiológica independente em ocultação (BIRC). Os indivíduos continuaram o tratamento do estudo em ocultação enquanto obtiveram benefício clínico ou até que houvesse toxicidade inaceitável. As medidas principais dos resultados de eficácia foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) na população ITT e a taxa de resposta objetiva (ORR) nos primeiros 100 doentes randomizados, conforme avaliado pelo BIRC por RECIST 1.1. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 8 semanas após a randomização durante os primeiros 12 meses do estudo e, posteriormente, a cada 12 semanas. A sobrevivência global (OS) foi uma medida do resultado de eficácia adicional.

A análise primária da PFS incluiu 187 doentes randomizados, 125 para cabozantinib e 62 para placebo. As características demográficas e da doença basais estavam geralmente equilibradas em ambos os grupos de tratamento. A idade mediana foi de 66 anos (variação de 32 a 85 anos), sendo 51% ≥ 65 anos e 13% ≥ 75 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (70%), 18% eram asiáticos e 55% eram do sexo feminino. Histologicamente, 55% tinham diagnóstico confirmado de carcinoma papilar de tireoide, 48% tinham carcinoma folicular da tireoide, incluindo 17% de doentes com cancro da tireoide de células de Hürthle. Estavam presentes metástases em 95% dos doentes: pulmões em 68%, nódulos linfáticos em 67%, osso em 29%, pleura em 18% e fígado em 15%. Cinco doentes não tinham recebido RAI previamente por não serem elegíveis, 63% tinham recebido lenvatinib prévio, 60% tinham recebido sorafenib prévio e 23% tinham recebido tanto sorafenib quanto lenvatinib. O estado de desempenho ECOG no basal era 0 (48%) ou 1 (52%). A duração mediana de tratamento foi de 4,4 meses no braço de cabozantinib e de 2,3 meses no braço de placebo.

Os resultados da análise primária (com data de corte de 19 de agosto de 2020 e acompanhamento mediano de 6,2 meses para a PFS) e a análise atualizada (com data de corte de 08 de fevereiro de 2021 e acompanhamento mediano de 10,1 meses para a PFS) são apresentados na Tabela 9. O estudo não demonstrou melhoria estatisticamente significativa da ORR nos doentes randomizados para cabozantinib (n=67) em comparação com placebo (n=33): 15% vs. 0%. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da PFS (mediana de acompanhamento de 6,2 meses) nos doentes randomizados para cabozantinib (n=125) em comparação com placebo (n=62).

Foi realizada uma análise atualizada de PFS e OS (seguimento mediano de 10,1 meses), que incluiu 258 pacientes randomizados, 170 para cabozantinib e 88 para placebo.

A análise de sobrevivência global foi confundida, uma vez que os indivíduos tratados com placebo com progressão confirmada da doença tiveram a opção de passar para cabozantinib.

Tabela 9: Resultados de Eficácia do Estudo COSMIC-311

	Análise Primária¹ (ITT)		Análise Atualizada² (ITT total)	
	CABOMETYX (n=125)	Placebo (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebo (n=88)
Sobrevivência Livre de Progressão (PFS) *				
Número de Acontecimentos, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Doença Progressiva	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Morte	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
PFS Mediana em Meses (96% IC)	NA (5,7, NA)	1,9 (1,8, 3,6)	11,0 (7,4, 13,8)	1,9 (1,9, 3,7)
Hazard Ratio (96% IC) ³	0,22 (0,13, 0,36)		0,22 (0,15, 0,32)	
Valor de p ⁴	< 0,0001			
Sobrevivência Global				
Acontecimentos, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Hazard Ratio ³ (95% IC)	0,54 (0,27, 1,11)		0,76 (0,45, 1,31)	
	Análise Primária¹			
Taxa de Resposta Objetiva (ORR)⁵				
	CABOMETYX (n=67)		Placebo (n=33)	
Resposta global, (%)	10 (15)		0 (0)	
Resposta completa	0		0	
Resposta parcial	10 (15)		0	
Doença estável	46 (69)		14 (42)	
Doença progressiva	4 (6)		18 (55)	

* A análise primária de PFS incluiu a censura de novos tratamentos anticancerígenos. Os resultados de PFS com e sem censura de novos tratamentos anticancerígenos foram consistentes.

IC, interval de confiança; NA, não avaliável

¹ A data de corte para a análise primária foi 19 de Agosto de 2020.

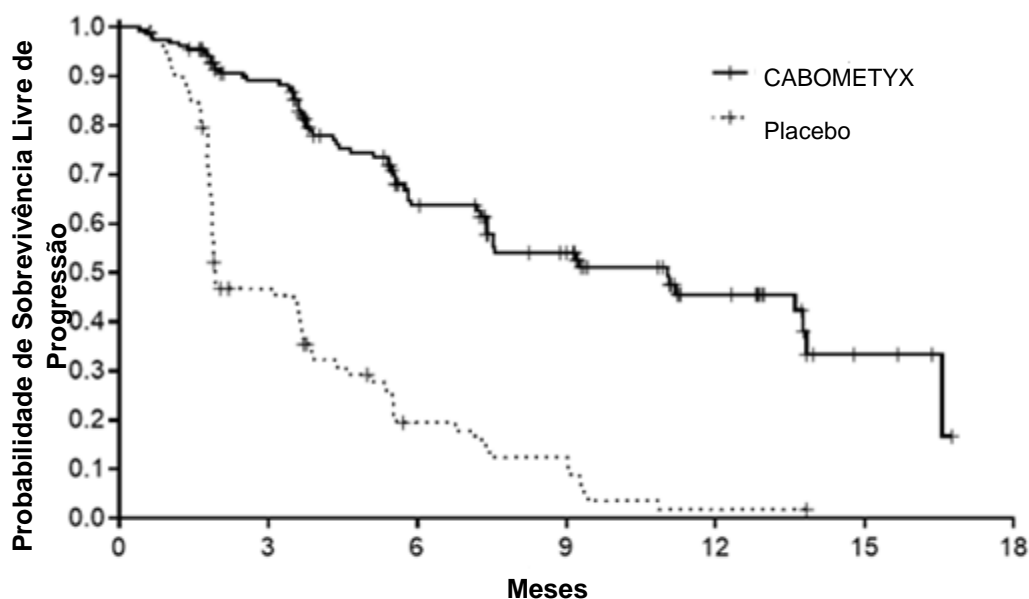
² A data de corte para a análise secundária foi 08 de Fevereiro de 2021.

³ Estimado usando o modelo de risco proporcional de Cox.

⁴ Teste de log-rank estratificado por tratamento prévio com lenvatinib (sim vs. não) e idade (≤ 65 anos vs. > 65 anos) como fatores de estratificação (per IXRS data).

⁵ Com base nos primeiros 100 doentes incluídos no estudo com um seguimento mediano de 8,9 meses, n=67 no grupo de CABOMETYX e n=33 no grupo de placebo. A melhoria da ORR não foi estatisticamente significativa.

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevivência Livre de Progressão (PFS) no Estudo COSMIC-311 (análise atualizada [data de corte: 08 Fevereiro 2021], N=258)



Número em risco:

CABOMETYX	170	117	59	41	20	4	0
Placebo	88	33	11	7	1	0	0

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com CABOMETYX em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de tumores sólidos malignos (ver secção 4.2 para informações sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o pico da concentração plasmática de cabozantinib é atingido 3 a 4 horas após a dose. Os perfis de concentração plasmática vs tempo revelam um segundo pico de absorção aproximadamente 24 horas após a administração, o que sugere que o cabozantinib pode ser sujeito a recirculação entero-hepática.

A repetição de uma dose diária de 140 mg de cabozantinib durante 19 dias resultou numa acumulação média de cabozantinib (com base na AUC) 4 a 5 vezes superior à verificada após administração de uma dose única; o estado de equilíbrio é atingido aproximadamente ao Dia 15.

Em voluntários saudáveis que receberam uma dose oral única de 140 mg de cabozantinib e comparativamente com os valores verificados em jejum, uma refeição rica em gordura aumentou moderadamente os valores da C_{max} e da AUC (41% e 57%, respetivamente). Não existem informações sobre o efeito preciso dos alimentos quando ingeridos 1 hora após a administração de cabozantinib.

Após uma única dose de 140 mg administrada a indivíduos saudáveis, não foi possível demonstrar a bioequivalência entre as formulações de cabozantinib em cápsulas e em comprimidos. Comparativamente com a formulação em cápsulas, observou-se com a formulação em comprimidos um aumento de 19% na C_{max} . Em termos da AUC, observou-se uma diferença inferior a 10% entre a formulação de cabozantinib em comprimidos e a formulação em cápsulas.

Distribuição

In vitro, o cabozantinib liga-se fortemente às proteínas no plasma humano ($\geq 99,7\%$). Com base no modelo de farmacocinética populacional (PK), o volume de distribuição do compartimento central (Vc/F) foi estimado como sendo de 212 litros.

Biotransformação

O cabozantinib foi metabolizado *in vivo*. Estavam presentes quatro metabolitos no plasma com exposições (AUC) superiores a 10% do fármaco de origem: óxido de XL184-N, produto de clivagem da XL184 amida, monohidroxissulfato de XL184 e sulfato do produto de clivagem da 6-desmetilamida. Dois metabolitos não conjugados (óxido de XL184-N e produto de clivagem da XL184 amida), que possuem < 1% da potência de inibição da cinase "alvo" do cabozantinib de origem, representam cada um < 10% da exposição plasmática total relacionada com o fármaco.

O cabozantinib é um substrato para o metabolismo do CYP3A4 *in vitro*, como anticorpo neutralizador do CYP3A4 inibe a formação do metabolito óxido de XL184-N em > 80% numa incubação de microsomas de fígado humano catalizada por NADPH; por outro lado, os anticorpos neutralizadores dos CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 não tiveram qualquer efeito sobre a formação de metabolitos do cabozantinib. Um anticorpo neutralizador do CYP2C9 demonstrou um efeito mínimo sobre a formação de metabolitos do cabozantinib (ou seja, uma redução < 20%).

Eliminação

Numa análise de PK populacional do cabozantinib com dados de 1883 doentes e de 140 voluntários saudáveis normais após a administração oral de um intervalo de doses de 20 a 140 mg, a semivida terminal plasmática do cabozantinib revelou ser de aproximadamente 110 horas. A depuração média (CL/F) no estado de equilíbrio foi estimada em 2,48 l/hora. Num período de colheita de 48 dias após a administração de uma dose única de ¹⁴C-cabozantinib a voluntários saudáveis, foi recuperada aproximadamente 81% da radioatividade total administrada, 54% nas fezes e 27% na urina.

Farmacocinética em populações especiais de doentes

Compromisso renal

Num estudo de compromisso renal realizado com uma dose única de 60 mg de cabozantinib, as taxas da média LS geométrica para a C_{max} e a AUC_{0-inf} plasmáticas totais do cabozantinib foram 19% e 30% mais elevadas no caso dos indivíduos com compromisso renal ligeiro (IC de 90% para a C_{max}, 91,60% a 155,51%; AUC_{0-inf} de 98,79% a 171,26%) e 2% e 6 a 7% mais elevadas (IC de 90% para a C_{max}, 78,64% a 133,52%; AUC_{0-inf} de 79,61% a 140,11%) no caso dos indivíduos com compromisso renal moderado, comparativamente com indivíduos com função renal normal. As médias LS geométricas da AUC_{0-inf} plasmática de cabozantinib não ligado foram 0,2% superiores em indivíduos com compromisso renal ligeiro (IC de 90%, 55,9% a 180%) e 17% superiores (IC de 90%, 65,1% a 209,7%) em indivíduos com compromisso renal moderado comparativamente com indivíduos com função renal normal. Os indivíduos com compromisso renal grave não foram estudados.

Compromisso hepático

Com base numa análise de farmacocinética populacional integrada do cabozantinib em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro (incluindo CHC), não foi observada uma diferença clinicamente significativa na média da exposição plasmática ao cabozantinib observada entre os indivíduos com função hepática normal (n=1425) e com compromisso hepático ligeiro (n=558). Existem dados limitados em doentes com compromisso hepático moderado (n=15), de acordo com os critérios do NCI-ODWG (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group*). A farmacocinética do cabozantinib não foi avaliada em doentes com compromisso hepático severo.

Raça

Uma análise de PK populacional não identificou diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do cabozantinib em função da raça.

Pediatria

Os dados obtidos da simulação realizada com o modelo de farmacocinética desenvolvido em adultos mostram que, em doentes adolescentes com idades iguais ou superiores a 12 anos com CDT, uma dose de 40 mg de cabozantinib uma vez ao dia em doentes < 40 Kg ou uma dose de 60 mg uma vez ao dia em doentes \geq 40 Kg resultam numa exposição plasmática similar à obtida em adultos tratados com 60 mg de cabozantinib uma vez ao dia (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os ensaios clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães até 6 meses de duração, os órgãos alvo da toxicidade foram o trato gastrointestinal, a medula óssea, os tecidos linfoides, os tecidos dos rins, glândulas suprarrenais e trato reprodutor. A dose sem efeitos adversos observados (NOAEL) para estes achados ficou abaixo dos níveis de exposição clínica humana com a dose terapêutica pretendida.

O cabozantinib não revelou potencial mutagénico nem clastogénico numa bateria padrão de ensaios de genotoxicidade. O potencial carcinogénico do cabozantinib foi avaliado em duas espécies: ratinhos transgénicos rasH2 e ratos Sprague-Dawley. No estudo de carcinogenicidade de 2 anos, os resultados neoplásicos relacionados com cabozantinib consistiram num aumento da incidência de feocromocitoma benigno, isoladamente ou em associação a feocromocitoma maligno / feocromocitoma maligno complexo da medula adrenal em ambos os sexos com exposições bastante inferiores à exposição pretendida em seres humanos. A relevância clínica das lesões neoplásicas observadas em ratos é incerta, mas provavelmente será baixa.

O cabozantinib não se revelou carcinogénico no modelo de ratinhos rasH2 numa exposição ligeiramente superior à exposição terapêutica pretendida para o Homem.

Estudos de fertilidade realizados em ratos demonstraram uma redução na fertilidade de machos e fêmeas. Além disso, observou-se hipoespermatogénese em cães macho com níveis de exposição inferiores à exposição clínica humana na dose terapêutica pretendida.

Realizaram-se estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos. Em ratos, o cabozantinib causou perdas pós-implante, edema fetal, lábio/palato leporino, aplasia dérmica e cauda torcida ou não desenvolvida. Em coelhos, o cabozantinib causou alterações dos tecidos moles do feto (baço de tamanho reduzido, lobo pulmonar intermédio pequeno ou inexistente) e aumento da incidência do total de malformações fetais. Os NOAEL para toxicidade embriofetal e achados teratogénicos foram inferiores aos níveis de exposição clínica humana com a dose terapêutica pretendida.

Em ratos jovens (comparáveis a uma população pediátrica > 2 anos), a administração de cabozantinib revelou um aumento dos parâmetros dos leucócitos, diminuição da hematopoiese, sistema reprodutor feminino imaturo/púbere (sem atraso na abertura vaginal), anomalias nos dentes, redução do teor de minerais ósseos e densidade, pigmentação do fígado e hiperplasia linfoide dos gânglios linfáticos. Aparentemente, os achados ao nível do útero/ovários e a diminuição da hematopoiese foram transitórios, ao passo que os efeitos sobre os parâmetros ósseos e a pigmentação do fígado se revelaram persistentes. Os ratos jovens (comparáveis a uma população pediátrica < 2 anos) apresentaram achados relacionados com o tratamento semelhantes, com achados adicionais no sistema reprodutor masculino (degeneração e/ou atrofia dos túbulos seminíferos nos testículos, redução do esperma luminal no epidídimo), e aparentemente revelaram-se mais sensíveis à toxicidade relacionada com o cabozantinib com níveis de dose comparáveis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo do comprimido

Celulose microcristalina

Lactose anidra
Hidroxipropil celulose
Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose 2910
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, três recipientes de gel de sílica dessecante e rolo de poliéster. Cada frasco contém 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1136/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de setembro de 2016

Data da última renovação: 21 de abril de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
França

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1136/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CABOMETYX 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D contendo o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 40 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1136/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CABOMETRYX 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D contendo o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

CABOMETYX 60 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 60 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1136/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CABOMETYX 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D contendo o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETYX 20 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1136/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETYX 40 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 40 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1136/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CABOMETYX 60 mg comprimidos revestidos por película
cabozantinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 60 mg de cabozantinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1136/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

CABOMETYX 20 mg Comprimidos revestidos por película
CABOMETYX 40 mg Comprimidos revestidos por película
CABOMETYX 60 mg Comprimidos revestidos por película
cabozantinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é o CABOMETYX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CABOMETYX
3. Como tomar CABOMETYX
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar CABOMETYX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é o CABOMETYX e para que é utilizado

O que é CABOMETYX

CABOMETYX é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa cabozantinib.

É usado em adultos para tratar:

- cancro do rim avançado chamado carcinoma de células renais avançado
- cancro do fígado quando um medicamento anticancerígeno específico (sorafenib) já não impede a progressão da doença.

CABOMETYX é também utilizado no tratamento do cancro diferenciado da tiroide localmente avançado ou metastático, um tipo de cancro na glândula tiroideia, em adultos quando os tratamentos com iodo radioativo ou com medicamentos anticancerígenos já não evitam que a doença progrida.

CABOMETYX pode ser administrado em associação com nivolumab no cancro do rim avançado. É importante que também leia o folheto informativo do nivolumab. Fale com o seu médico se tiver dúvidas acerca destes medicamentos.

Como atua o CABOMETYX

O CABOMETYX bloqueia a ação de proteínas chamadas recetores da tirosina cinase (RTKs), que estão envolvidas no crescimento de células e no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que as alimentam. Estas proteínas podem estar presentes em quantidades elevadas em células cancerosas e, ao bloquear a sua ação, este medicamento pode abrandar a velocidade a que o tumor cresce e ajudar a cortar o fornecimento de sangue necessário ao cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar CABOMETYX

Não tome CABOMETYX

- se tem alergia ao cabozantinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar CABOMETYX se:

- tiver tensão arterial elevada
- tem ou teve um aneurisma (alargamento ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou um rasgão numa parede de um vaso sanguíneo
- tiver diarreia
- tiver um historial recente de hemorragia significativa
- foi submetido a uma cirurgia há menos de um mês (ou se estiverem planeados procedimentos cirúrgicos), incluindo cirurgia dentária
- tiver doença intestinal inflamatória (por exemplo doença de Crohn ou colite ulcerosa, diverticulite ou apendicite)
- tiver um historial recente de coágulo sanguíneo na perna, AVC (Acidente Vascular Cerebral) ou ataque cardíaco
- tiver problemas de tiroide. Informe o seu médico se se sentir cansado com mais facilidade, se normalmente sente mais frio do que as outras pessoas ou se a sua voz ficar mais grossa enquanto tomar este medicamento.
- tiver doença hepática ou renal.

Informe o seu médico se alguma destas condições se aplicar a si.

É possível que necessite de tratamento para estas condições, ou o seu médico pode optar por alterar a sua dose de CABOMETYX ou interromper completamente o tratamento. Consulte também a secção 4 "*Efeitos indesejáveis possíveis*".

Deve informar o seu dentista que está a tomar este medicamento. É importante para si que pratique uma boa higiene oral durante o tratamento.

Crianças e adolescentes

O CABOMETYX não é recomendado para crianças ou adolescentes. Desconhecem-se os efeitos deste medicamento em pessoas com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e CABOMETYX

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto porque o CABOMETYX pode afetar a forma como alguns medicamentos atuam. De igual modo, alguns medicamentos podem afetar a forma como CABOMETYX atua. Isto pode implicar que o seu médico tenha de alterar a(s) dose(s) que toma. Deve indicar ao médico todos os medicamentos que toma, principalmente se estiver a tomar:

- Medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas, como itraconazol, cetoconazol e posaconazol
- Medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas (antibióticos), como eritromicina, claritromicina e rifampicina
- Medicamentos anti-alérgicos, como fexofenadina
- Medicamentos utilizados para o tratamento da angina de peito (dor no peito devida a insuficiente aporte de sangue ao coração) como a ranolazina
- Medicamentos utilizados para tratar epilepsia ou convulsões, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital
- Misturas de plantas contendo Hipericão (*Hypericum perforatum*), utilizadas por vezes para tratar a depressão ou estados relacionados como a ansiedade
- Medicamentos utilizados para diluir o sangue, como varfarina e etexilato de dabigatran
- Medicamentos para tratar a tensão arterial elevada ou outros problemas cardíacos, como aliscireno, ambrisentano, digoxina, talinolol e tolvaptan
- Medicamentos para a diabetes, como saxagliptina e sitagliptina

- Medicamentos utilizados para tratar a gota, como colchicina
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH ou a SIDA, como efavirenz, ritonavir, maraviroc e emtricitabina
- Medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de transplantes (ciclosporina) e regimes à base de ciclosporina utilizados no tratamento da artrite reumatoide e da psoríase

CABOMETYX com alimentos

Evite consumir produtos que contenham toranja enquanto estiver a tomar este medicamento porque podem aumentar os níveis de CABOMETYX no sangue.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Evite engravidar durante o tratamento com CABOMETYX. Se você ou, no caso de um doente masculino, a sua companheira, puder engravidar durante o tratamento e, pelo menos, nos 4 meses seguintes ao fim do mesmo, deve usar um método contraceptivo adequado. Fale com o seu médico sobre os métodos contraceptivos que são adequados enquanto estiver a tomar este medicamento (ver também Outros Medicamentos e CABOMETYX, em cima).

Informe o seu médico se engravidar ou planejar fazê-lo, ou no caso de doente masculino, a sua companheira, durante o tratamento com este medicamento.

Fale com o seu médico ANTES de tomar este medicamento se estiver, ou se a sua companheira estiver a planejar engravidar uma vez terminado o tratamento. Existe a possibilidade do tratamento com este medicamento afetar a sua fertilidade.

As mulheres que tomem este medicamento não devem amamentar durante o tratamento e pelo menos nos primeiros 4 meses após conclusão do mesmo, porque o cabozantinib e/ou os seus metabolitos podem ser excretados no leite materno e serem prejudiciais para a criança.

Se tomar este medicamento enquanto usar contraceptivos orais, os contraceptivos orais podem ser ineficazes. Deve usar também um método contraceptivo de barreira (por exemplo, preservativo ou diafragma) enquanto estiver a tomar este medicamento e durante pelo menos 4 meses após ter acabado o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tenha cuidado ao conduzir veículos ou utilizar máquinas. Tenha em mente que o tratamento com CABOMETYX pode fazer com que se sinta cansado ou fraco e afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

CABOMETYX contém lactose

este medicamento contém lactose (um tipo de açúcar). Caso tenha sido informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

CABOMETYX contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar CABOMETYX

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve continuar a tomar este medicamento até que o seu médico decida parar o tratamento. Se sofrer de efeitos indesejáveis graves, o seu médico pode decidir mudar a dose ou parar o tratamento mais cedo do que planeado originalmente. O seu médico dir-lhe-á se é necessário ajustar a dose.

CABOMETYX deve ser tomado uma vez por dia. A dose habitual é de 60 mg, no entanto o seu médico decidirá qual a dose certa para o seu caso.

Quando este medicamento é administrado em associação com nivolumab para o tratamento do cancro renal avançado, a dose recomendada de CABOMETYX é de 40 mg uma vez ao dia.

Não deve tomar CABOMETYX com alimentos. Não deve comer nada durante pelo menos 2 horas antes de tomar este medicamento e até 1 hora após tomar o medicamento. Engula o comprimido com um copo cheio de água. Não parta os comprimidos.

Se tomar mais CABOMETYX do que deveria

Se tomar mais deste medicamento do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital, fazendo-se acompanhar dos comprimidos e deste folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar CABOMETYX

- Se ainda faltarem 12 horas ou mais até à próxima dose, tome a dose em falta assim que se lembrar. Tome a próxima dose no horário normal.
- Se faltarem menos de 12 horas até à próxima dose, então não tome a dose em falta. Tome a próxima dose no horário normal.

Se parar de tomar CABOMETYX

Parar o tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com este medicamento a não ser que o tenha discutido com o seu médico.

Quando este medicamento é administrado em associação com nivolumab, primeiro ser-lhe-á administrado nivolumab, seguido por CABOMETYX.

Leia o folheto informativo do nivolumab de modo a compreender a utilização deste medicamento. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se tiver efeitos indesejáveis, o seu médico pode dizer-lhe para tomar doses mais baixas de CABOMETYX. O seu médico pode ainda receitar outros medicamentos para ajudar a controlar os seus efeitos indesejáveis.

Informe o seu médico imediatamente se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis – pode precisar de assistência médica urgente:

- Sintomas como dor abdominal, náuseas (sensação de enjoo), vômitos, prisão de ventre ou febre. Estes podem ser sinais de perfuração gastrointestinal, um buraco que aparece no estômago ou no intestino e que pode ser potencialmente fatal. A perfuração gastrointestinal é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- Hemorragia grave ou não controlável com sintomas como: vomitar sangue, fezes escuras, sangue na urina, dores de cabeça, tosse com sangue. É frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- Sentir-se sonolento, confuso ou com perda de consciência. Isto pode ser devido a problemas no fígado que são frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- Inchaço ou falta de ar.
- Uma ferida que não cicatriza. É pouco frequente (pode afetar 1 em cada 100 pessoas).
- Ataques, dor de cabeça, confusão ou dificuldade em concentrar-se. Estes podem ser sinais de uma condição chamada síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES). A PRES é pouco frequente (pode afetar 1 em cada 100 pessoas).

- Dor na boca, dentes e/ou maxilar, inchaço ou feridas dentro da boca, torpor ou sensação de peso no maxilar, ou perda de um dente. Estes podem ser sinais de danos ósseos no maxilar (osteonecrose). É pouco frequente (pode afetar 1 em cada 100 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis com CABOMETYX apenas incluem:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos no sangue que transportam oxigénio), níveis baixos de plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- Diminuição da atividade da tiroide; os sintomas podem incluir cansaço, ganho de peso, obstipação, sensação de frio e pele seca
- Diminuição do apetite, alteração do sentido do gosto
- Diminuição da quantidade de magnésio ou de potássio no sangue
- Diminuição da quantidade da proteína albumina no sangue (que transporta substâncias como as hormonas, medicamentos e enzimas pelo corpo)
- Dor de cabeça, tonturas
- Hipertensão (tensão arterial elevada)
- Sangramento
- Dificuldade em falar, rouquidão (disfonia), tosse e falta de ar
- Mal-estar no estômago, incluindo diarreia, náuseas, vômitos, prisão de ventre, indigestão e dor abdominal
- Vermelhidão, inchaço ou dor na boca ou garganta (estomatite)
- Erupção na pele por vezes com bolhas, comichão, dor nas mãos ou nas plantas dos pés, irritação na pele
- Dor nos braços, mãos, pernas ou pés
- Sensação de cansaço ou de fraqueza, inflamação da mucosa oral e gastrointestinal, inchaço das pernas e braços
- Perda de peso
- Alterações dos testes da função hepática (aumento das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase)

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Abscessos (acumulação de pus, com inchaço e inflamação)
- Baixos níveis de glóbulos brancos no sangue (que são importantes para combater infeções)
- Desidratação
- Diminuição da quantidade de fósforo, sódio e cálcio no sangue
- Aumento da quantidade de potássio no sangue
- Aumento da quantidade do produto residual bilirrubina no sangue (que pode causar icterícia/pele ou olhos amarelos)
- Níveis de açúcar elevados (hiperglicemia) ou baixos (hipoglicemia) no sangue
- Inflamação dos nervos (que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou dor tipo queimadura nos braços e pernas)
- Zumbidos nos ouvidos (acufenos)
- Coágulos nas veias
- Coágulos nos pulmões
- Inflamação do pâncreas, uma rotura dolorosa ou conexão anormal dos tecidos no corpo (fístula), doença do refluxo gastro-esofágico (subida do ácido do estômago), hemorroidas, boca seca e dor na boca, dificuldade em engolir
- Comichão severa na pele, alopecia (queda e enfraquecimento do cabelo), pele seca, acne, alteração da cor do cabelo, espessamento da camada de fora da pele, vermelhidão da pele
- Espasmos musculares, dor nas articulações
- Proteína na urina (visto nas análises)
- Alteração dos testes da função hepática (aumento das enzimas hepáticas fosfatase alcalina e gama-glutamil transferase no sangue)

- Alteração dos testes da função renal (aumento da creatinina no sangue)
- Aumento dos níveis da enzima que degrada a gordura (lipase) e da enzima que degrada o amido (amilase)
- Aumento dos níveis de colesterol ou triglicerídeos no sangue

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar 1 em 100 pessoas)

- Ataques, AVC (Acidente Vascular Cerebral)
- Aumento severo da tensão arterial
- Coágulos sanguíneos nas artérias
- Diminuição do fluxo biliar a partir do fígado
- Sensação de queimadura ou de dor na língua (glossodinia)
- Ataque cardíaco
- Pulmão colapsado com ar preso no espaço entre o pulmão e o peito, causando frequentemente falta de ar (pneumotórax)

Desconhecido (proporção de pessoas afetadas desconhecida)

- Aumento ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou rasgão na parede de um vaso sanguíneo (aneurismas ou dissecções arteriais)
- Inflamação dos vasos sanguíneos na pele (vasculite cutânea).

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis **com CABOMETYX em associação com nivolumab:**

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infecções do trato respiratório superior
- Função diminuída da glândula tiroide; os sintomas podem incluir cansaço, ganho de peso, prisão de ventre, sensação de frio e pele seca
- Função aumentada da glândula tiroide; os sintomas podem incluir aumento do ritmo cardíaco, suor e perda de peso
- Diminuição do apetite, paladar alterado
- Dor de cabeça, tonturas
- Hipertensão (tensão arterial elevada)
- Dificuldade em falar, rouquidão (disfonia), tosse e falta de ar
- Dor de estômago, incluindo diarreia, náuseas, vômitos, indigestão, dor de barriga e prisão de ventre
- Vermelhidão, inchaço ou dor na boca ou garganta (estomatite)
- Irritação na pele por vezes com bolhas, comichão, dor nas mãos ou na planta dos pés, irritação ou comichão severa da pele
- Dor nas articulações (artralgia), espasmos musculares, fraqueza muscular e dor nos músculos
- Proteína na urina (visto nas análises)
- Sentir-se cansado ou fraco, febre e edema (inchaço)

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infecção grave nos pulmões (pneumonia)
- Aumento de alguns glóbulos brancos do sangue chamados eosinófilos
- Reação alérgica (incluindo reação anafilática)
- Redução da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais (glândulas situadas por cima dos rins)
- Desidratação
- Inflamação dos nervos (causando dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e pernas)
- Zumbidos nos ouvidos (acufenos)
- Olhos secos e visão turva
- Alterações no ritmo ou frequência dos batimentos do coração, ritmo cardíaco acelerado
- Coágulos nos vasos sanguíneos

- Inflamação dos pulmões (pneumonite, caracterizada por tosse e dificuldade em respirar), coágulos sanguíneos no pulmão, líquido à volta dos pulmões
- Sangramento do nariz
- Inflamação do cólon (colite), boca seca, dor na boca, inflamação do estômago (gastrite) e hemorróidas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Pele seca e vermelhidão da pele
- Alopecia (perda e enfraquecimento do cabelo), alteração da cor do cabelo
- Inflamação das articulações (artrite)
- Falência renal (incluindo perda abrupta da função renal)
- Dor, dor no peito

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar 1 em 100 pessoas)

- Reações alérgicas relacionadas com a perfusão do medicamento nivolumab
- Inflamação da glândula hipófise situada na base do cérebro (hipofisite), inchaço da glândula tiroide (tiroidite)
- Inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain Barré); fraqueza muscular e cansaço sem atrofia (síndrome miasténica)
- Inflamação do cérebro
- Inflamação do olho (que causa dor e vermelhidão)
- Inflamação do músculo cardíaco
- Inflamação do pâncreas (pancreatite), perfuração intestinal, sensação de queimadura ou dor na língua (glossodinia)
- Doença de pele com manchas vermelhas engrossadas, muitas vezes com escamas prateadas (psoríase)
- Urticária (pele irritada com comichão)
- Sensibilidade muscular ou fraqueza, não causada pelo exercício (miopatia), dano no osso do maxilar, rotura dolorosa ou conexão anormal dos tecidos no corpo (fístula)
- Inflamação do rim
- Pulmão colapsado com ar preso no espaço entre o pulmão e o peito, causando frequentemente falta de ar (pneumotórax)

Desconhecido (proporção de pessoas afetadas desconhecida)

- Inflamação dos vasos sanguíneos na pele (vasculite cutânea)

Alterações nos resultados laboratoriais

O CABOMETYX sozinho e o CABOMETYX em associação com nivolumab pode causar alterações nos resultados de análises pedidas pelo seu médico. Estas incluem:

- Alteração dos testes da função hepática (aumentos das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase ou fosfatase alcalina no sangue, níveis aumentados do produto de degradação bilirrubina no sangue)
- Alteração dos testes da função renal (níveis aumentados de creatinina no sangue)
- Níveis de açúcar no sangue elevados (hiperglicemia) ou baixos (hipoglicemia)
- Anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos que transportam o oxigénio), diminuição dos glóbulos brancos (que são importantes no combate às infeções), diminuição das plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- Um aumento dos níveis da enzima que degrada as gorduras (lipase) e da enzima que degrada o amido (amilase)
- Diminuição da quantidade de fosfato
- Aumento ou diminuição da quantidade de cálcio ou de potássio
- Diminuição dos níveis sanguíneos de magnésio ou de sódio
- Diminuição do peso corporal
- Aumento dos níveis de triglicéridos no sangue

- Aumento dos níveis de colesterol no sangue

O CABOMETRYX sozinho pode causar alterações nos resultados de análises pedidas pelo seu médico. Estas incluem:

- Níveis aumentados da enzima gama-glutamil transferase
- Diminuição da proteína albumina no sangue (que transporta substâncias como hormonas, medicamentos e enzimas pelo corpo)

O CABOMETRYX em associação a nivolumab pode causar alterações nos resultados de análises pedidas pelo seu médico. Estas incluem:

- Aumento dos níveis sanguíneos de magnésio ou de sódio

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Anexo V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CABOMETRYX

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CABOMETRYX

A substância ativa é (S)-maleato de cabozantinib.

CABOMETRYX 20 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 20 mg de cabozantinib.

CABOMETRYX 40 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 40 mg de cabozantinib.

CABOMETRYX 60 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém (S)-maleato de cabozantinib equivalente a 60 mg de cabozantinib.

Os outros componentes são:

- **Conteúdo dos comprimidos:** celulose microcristalina, lactose anidra, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal anidro, estearato de magnésio (ver secção 2 quanto ao teor em lactose)
- **Película de revestimento:** hipromelose, dióxido de titânio (E171), triacetina, óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de CABOMETYX e conteúdo da embalagem

Os comprimidos CABOMETYX 20 mg revestidos por película são amarelos, redondos, sem ranhura e identificados com "XL" num dos lados e "20" no outro lado.

Os comprimidos CABOMETYX 40 mg revestidos por película são amarelos, de forma triangular, sem ranhura e identificados com "XL" num dos lados e "40" no outro lado.

Os comprimidos CABOMETYX 60 mg revestidos por película são amarelos, de forma oval, sem ranhura e identificados com "XL" num dos lados e "60" no outro lado.

O CABOMETYX está disponível em embalagens contendo um frasco de plástico com 30 comprimidos revestidos. O frasco contém três recipientes de sílica gel dissecante e um rolo de poliéster para prevenir danos nos comprimidos revestidos. Mantenha os recipientes e o rolo de poliéster no frasco e não engula os recipientes de dissecante.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

Fabricante

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, França

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

България,

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich
Ipsen Pharma GmbH
Deutschland

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
ΕλλάδαΤηλ: + 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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.