

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETRYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg****Proyecto de texto para PROSPECTO/FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR****CABOMETRYX
CABOZANTINIB 20 mg – 40 mg – 60 mg
Comprimidos recubiertos – vía oral**

En Argentina: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

En Chile: VENTA BAJO RECETA MEDICA

INDUSTRIA CANADIENSE

FÓRMULA / COMPOSICIÓN**CABOMETRYX 20 mg**

Cada comprimido recubierto contiene: **cabozantinib malato** equivalente a 20 mg de cabozantinib
Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; **Hiprolosa**; Croscarmelosa sódica; **Dióxido de silicio coloidal**; Estearato de magnesio. *Recubrimiento:* Hipromelosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro amarillo

Cada comprimido recubierto contiene 15,54 mg de lactosa.

CABOMETRYX 40 mg

Cada comprimido recubierto contiene: **cabozantinib malato** equivalente a 40 mg de cabozantinib
Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; **Hiprolosa**; Croscarmelosa sódica; **Dióxido de silicio coloidal**; Estearato de magnesio. *Recubrimiento:* Hipromelosa; Dióxido de titanio (~~E171~~); Triacetina; Óxido de hierro amarillo

Cada comprimido recubierto contiene 31,07 mg de lactosa.

CABOMETRYX 60 mg

Cada comprimido recubierto contiene: **cabozantinib malato** equivalente a 60 mg de cabozantinib
Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; **Hiprolosa**; Croscarmelosa sódica; **Dióxido de silicio coloidal**; Estearato de magnesio. *Recubrimiento:* Hipromelosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro amarillo

Cada comprimido recubierto contiene 46,61 mg de lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICAAgente antineoplásico, Inhibidor directo de la proteína **cinasa**.

Código ATC: L01XE26

INDICACIONES

CABOMETRYX está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado:

- en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado
- en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**Posología**

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

La dosis recomendada de CABOMETRYX es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETRYX (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación *Common terminology criteria for adverse events* (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETRYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

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

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

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CABOMETRYX.

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

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (ver "Advertencias y Precauciones especiales de empleo" e "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Raza

No es necesario ajustar la dosis en función de la etnia

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETRYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg****Modo de administración**

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

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados bajo el título "FÓRMULA / COMPOSICIÓN".

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES***Advertencias especiales y precauciones de uso***

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

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

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

Efectos hepáticos

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

Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. No se recomienda el uso de Cabometryx en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que cabozantinib no se ha estudiado en esta población y la exposición puede aumentar en estos pacientes.

Perforaciones y fístulas

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg****Trastornos gastrointestinales (GI)**

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

Eventos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

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

Complicaciones en la cicatrización

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

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión con la utilización de cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

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

Proteinuria

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg*****Prolongación del intervalo QT***

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

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib (ver secciones “Posología/Dosificación – Modo de Administración” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Sustratos de la glucoproteína P

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

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina) (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Advertencias sobre excipientes

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib******Inhibidores e inductores de CYP3A4***

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

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

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

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

Quelantes de las sales biliares

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

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

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

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib (ver "Propiedades farmacocinéticas") es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (IC₅₀ = 7,0 μM), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia***Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres***

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas

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

REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento son: hipertensión, diarrea, síndrome de eritrodismesestesia palmo-plantar (SEPP), embolia pulmonar, fatiga e hipomagnesemia.

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponible) Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas con el uso de cabozantinib en el CCR avanzado

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidos
Infecciones e infestaciones		absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia			
Trastornos endócrinos	hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	deshidratación, disminución del apetito, hiperglicemia, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia			
Trastornos del sistema nervioso	neuropatía periférica sensitiva, disgeusia cefalea, mareos,		convulsiones	Accidente cerebrovascular
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus		
Trastornos cardiacos				Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	hipertensión	Tromboisis venosa Trombosis arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos	embolia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor bucal, boca seca	pancreatitis, dolor en la zona superior del abdomen, enfermedad por reflujo	fístula anal	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

		gastroesofágico, hemorroides		
Trastornos hepato biliares			hepatitis colestática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis acneiforme, erupción, erupción maculopapular, piel seca, alopecia, cambios de color del pelo	prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en una extremidad, espasmos musculares, artralgia		osteonecrosis de la mandíbula	
Trastornos renales y urinarios	proteinuria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia	edema periférico		
Investigaciones	peso disminuido, ALT, AST y ALP séricas elevadas, bilirrubina en sangre elevada, creatinina elevada, aumento de triglicéridos, disminución de leucocitos, hiperglicemia, hipoglicemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, GGT aumentada, amilasa elevada, colesterol elevado en sangre, lipasa elevada			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		herida complicada		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo (ver "Propiedades farmacodinámicas").

Perforación gastrointestinal (GI)

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

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

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

Diarrea

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

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

Fístulas

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg****Hemorragia**

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

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

Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de cabozantinib

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

No se notificaron casos de SLPR en los estudios METEOR O CABOSUN, pero se ha notificado la incidencia de SLPR en otros estudios clínicos con cabozantinib.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento, es importante. Permite un continuo monitoreo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Los profesionales de la salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas (Ver datos correspondientes a su país, al final de este prospecto)

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

INFORMACIÓN SOBRE CENTROS DE TOXICOLOGÍA: LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**Acción Farmacológica**

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

Efectos farmacodinámicos

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

Electrofisiología cardíaca

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

Eficacia clínica y seguridad***Datos clínicos en carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)***

La seguridad y eficacia de CABOMETYX para el tratamiento del carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se ha evaluado

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

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

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

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para CABOMETYX en comparación con everolimus (Figura 1 y Tabla 3). En el punto del análisis de la SLP, se realizó un análisis intermedio planeado de SG y no alcanzó el límite intermedio de significación estadística (202 eventos, HR =0,68 [0,51, 0,90], p=0,006). En un análisis intermedio posterior no planeado de SG, se demostró una mejora estadísticamente significativa para los pacientes asignados aleatoriamente a CABOMETYX en comparación con everolimus (320 eventos, mediana de 21,4 meses frente a 16,5 meses; HR=0,66 [0,53, 0,83], p=0,0003; Figura 2). Se observaron resultados comparables para SG, con un análisis de seguimiento (descriptivo) a los 430 eventos.

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

En la *Tabla 4* se resumen los resultados de la tasa de respuesta objetiva.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

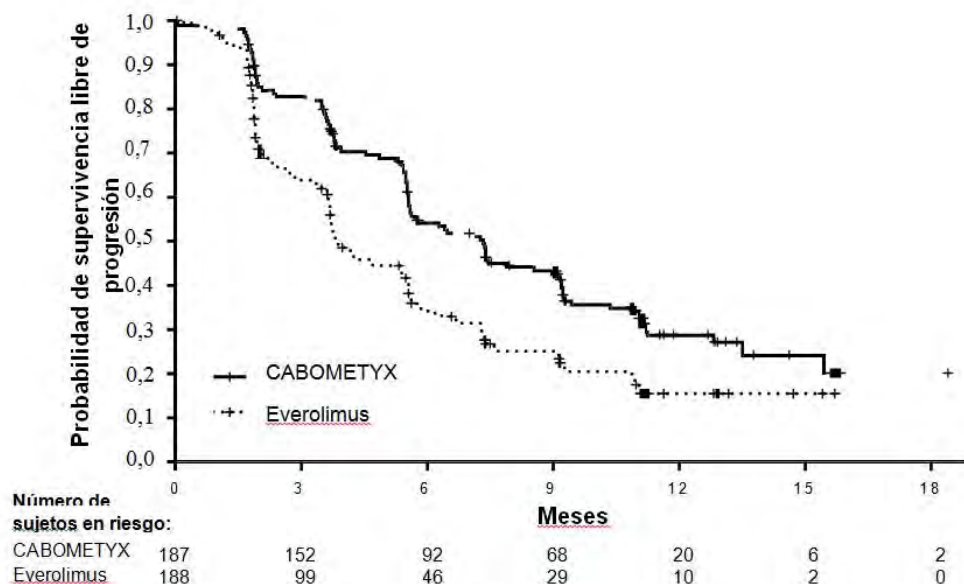


Tabla 3: Resumen de los resultados de SLP según un comité de revisión radiológica independiente en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Variable	Población del análisis SLP principal		Población con intención de tratar	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediana SLP (IC 95 %), meses	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
HR (IC 95 %), valor de p*	0,58 (0,45, 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p<0,0001	

*prueba del orden logarítmico estratificada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETRYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

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

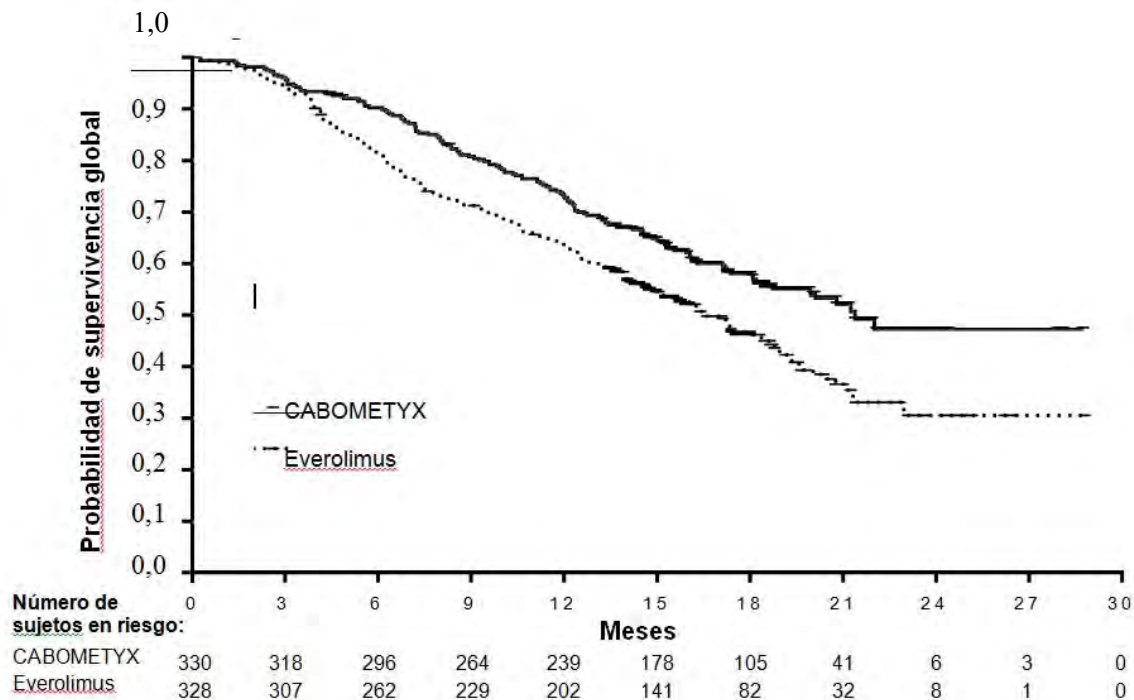


Tabla 4: Resumen de los resultados de la TRO según la revisión del comité de radiología independiente (CRI) y la revisión del investigador, en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

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

*prueba de chi-cuadrado

Datos clínicos en carcinoma de células renales sin tratamiento previo

La seguridad y eficacia de CABOMETRYX para el tratamiento del carcinoma de células renales sin tratamiento previo se han evaluado en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico (CABOSUN). Los pacientes (N=157) con CCR localmente avanzado o metastásico con un componente de células claras, no tratados previamente se aleatorizaron (1:1) a recibir CABOMETRYX (N=79) o sunitinib (N=78). Los pacientes debían tener enfermedad de riesgo intermedio o bajo según las categorías de grupos de riesgo definidas por el Consorcio Internacional de base de datos de CCR metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés). Los pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

se estratificaron según grupo de riesgo del IMDC y por la presencia de metástasis óseas (sí/no). Aproximadamente, el 75% de los pacientes se habían sometido a nefrectomía antes del inicio del tratamiento. Para la enfermedad de riesgo intermedio, se cumplían uno o dos de los siguientes factores de riesgo, mientras que para los de bajo riesgo se cumplían tres o más factores: tiempo desde el diagnóstico del CCR hasta el tratamiento sistémico < 1 año, HgB <LIN, calcio corregido >LSN, KPS<80%, recuento de neutrófilos>LSN y recuento de plaquetas>LSN.

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

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

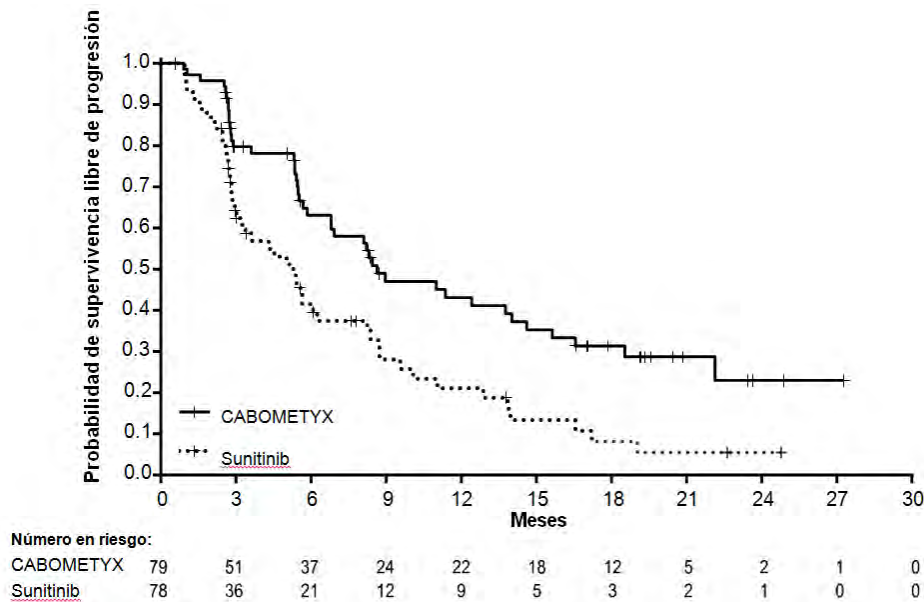
Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de CABOMETYX comparado con sunitinib en la SLP evaluada de forma retrospectiva por un comité radiológico independiente (CRI) ciego (Figura 3 y Tabla 5). Los resultados del análisis determinado por el investigador y el análisis de SLP determinado por el CRI fueron consistentes.

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

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

Los resultados de la tasa de respuesta objetiva (TRO) se resumen en la Tabla 5.

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con CCR sin tratamiento previo (población ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
<u>Supervivencia libre de progresión (SLP) según CRI^a</u>		
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (IC del 95%): estratificada ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Valor p de orden logarítmico de dos colas: estratificado ^b	p=0,0005	
<u>Supervivencia libre de progresión (SLP) según investigador</u>		
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (IC95%): estratificada ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Valor p de orden logarítmico de dos colas: estratificado ^b	p=0,0042	
<u>Supervivencia global</u>		
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (IC del 95%): estratificada ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
<u>Tasa de respuesta objetiva n (%) según CRI</u>		
Respuestas completas	0	0
Respuestas parciales	16 (20)	7 (9)
TRO (sólo respuestas parciales)	16 (20)	7 (9)
Enfermedad estable	43 (54)	30 (38)
Enfermedad progresiva	14 (18)	23 (29)
<u>Tasa de respuesta objetiva n (%) según investigador</u>		
Respuestas completas	1 (1)	0
Respuestas parciales	25 (32)	9 (12)
TRO (sólo respuestas parciales)	26 (33)	9 (12)
Enfermedad estable	34 (43)	29 (37)
Enfermedad progresiva	14 (28)	19 (24)

^a en conformidad con la censura en la UE

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

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

Farmacocinética

Absorción

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg****Distribución**

Cabozantinib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano in vitro ($\geq 99,7\%$). Basándose en el modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución (Vz) es de aproximadamente: 319 L (EE: $\pm 2,7\%$). La unión a proteínas no se altera en sujetos con insuficiencia renal o hepática leve o moderada.

Biotransformación

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

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

Eliminación

En un análisis farmacocinético poblacional de cabozantinib utilizando datos reunidos a partir de 318 pacientes con CCR y 63 voluntarios sanos normales tras la administración oral de dosis de 60 mg, 40 mg y 20 mg, la vida media plasmática terminal es de aproximadamente 99 horas. Se calculó que el aclaramiento medio (CL/F) en estado estacionario fue de 2,2 l/h. En un período de recogida de 48 días tras una sola dosis de cabozantinib-¹⁴C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radiactividad administrada, siendo el 54 % en heces y el 27 % en orina.

Poblaciones especiales**Insuficiencia renal**

Los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia renal indican que los cocientes de la media geométrica de cuadrados mínimos para cabozantinib en plasma, C_{max} y AUC_{0-inf} fueron un 19% y un 30% más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve (IC 90% para C_{max} 91,60% a 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% a 171,26%) y un 2% y un 6-7% más elevados (IC 90% para C_{max} 78,64% a 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% a 140,11%), para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

Los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia hepática indican que la exposición (AUC_{0-inf}) aumentó un 81% y un 63% en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente (IC 90% para AUC_{0-inf} : 121,44% a 270,34% para leve y 107,37% a 246,67% para moderada). No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave.

Raza

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

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

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

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

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

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

PRESENTACIONES

Frasco con ~~X 30~~ comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, ON, Canadá.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° _____

Bajo licencia de IPSEN Pharma, Francia

Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico

Tel: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

REF. N° RF1092321/18

REG. ISP N° F-25042/19

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CABOMETYX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

sanofi-aventis de Chile S.A.

Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi-Aventis, teléfono 2 2366 7000

Importado por **sanofi-aventis de Colombia S.A.**