



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-22813658-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-22813658-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZANTERIB / CABOZANTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg; aprobada por Certificado N° 58.814.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZANTERIB / CABOZANTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2023-90915255-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-90915351-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.814, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-22813658-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.08.22 23:13:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.22 23:13:37 -03:00



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZANTERIB®
Cabozantinib 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Vía de administración oral
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de ZANTERIB® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es ZANTERIB® y para qué se utiliza?

ZANTERIB® es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo Cabozantinib. Se utiliza en adultos para tratar:

- Cáncer de Riñón avanzado (Carcinoma de Células Renales).
- En combinación con nivolumab para el Cáncer de Riñón avanzado. Es importante que también lea el prospecto de nivolumab. Si tiene alguna pregunta acerca de estos medicamentos consulte con su médico.
- Cáncer de hígado (Carcinoma Hepatocelular) tratados previamente con sorafenib.
- Cáncer diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico, un tipo de cáncer en la glándula tiroides, cuando los tratamientos con yodo radiactivo y medicamentos contra el cáncer ya son ineficaces.

¿Cómo actúa ZANTERIB®?

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

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ZANTERIB®?

No utilice ZANTERIB®:

- Si es alérgico a Cabozantinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver **Ítem 7**)

Advertencias y precauciones



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **ZANTERIB®**:

- Si tiene enfermedad inflamatoria del intestino (como Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis, o apendicitis).
- Si tiene antecedentes recientes de trombosis, ictus, o ataque al corazón.
- Si tiene problemas de tiroides. Informe a su médico si se cansa más fácilmente, si siente más frío que otras personas o si su voz se hace más grave mientras está tomando este medicamento.
- Si tiene antecedentes recientes de hemorragias (sangrado reciente, incluyendo tos o vómitos con sangre, o materia fecal de color negro)
- Si tiene una herida abierta o en proceso de cicatrización
- Si tiene presión arterial alta
- Si tiene planificada alguna cirugía, procedimiento dental o ha tenido una cirugía reciente.
- Si tiene diarrea.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.
- Si presenta una enfermedad del hígado o del riñón.

Uso de ZANTERIB® en niños

Se desconoce si **ZANTERIB®** es seguro y eficaz en niños.

Uso de ZANTERIB® con otros medicamentos

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

- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (por hongos), como itraconazol, ketoconazol y posaconazol
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (antibióticos), como eritromicina, claritromicina y rifampicina
- Medicamentos para la alergia, como fexofenadina
- Medicamentos para tratar la angina de pecho (dolor en el pecho debido a un inadecuado suministro de sangre al corazón) como ranolazina
- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia o convulsiones, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital
- Medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que en ocasiones se usa para el tratamiento de la depresión o de estados relacionados con la depresión, como la ansiedad
- Medicamentos anticoagulantes como warfarina y dabigatrán etexilato

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. **ZANTERIB®** puede causar daño a su bebé en gestación.

- En caso de poder quedar embarazada, su médico le pedirá una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con **ZANTERIB®**.



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

- En caso de poder quedar embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con **ZANTERIB®** y durante 4 meses después de la última dosis de este medicamento. Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos que puede utilizar durante este tiempo.
- No tome **ZANTERIB®** si está pensando en quedar embarazada durante el tratamiento, ya que puede dañar gravemente a su bebé.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con **ZANTERIB®**, consulte a su médico inmediatamente.
- No amamante durante el tratamiento con **ZANTERIB®**, ya que se desconoce si **ZANTERIB®** pasa a la leche materna, ni durante 4 meses después de la última dosis de **ZANTERIB®**.

ZANTERIB® puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres, afectando su capacidad de concebir. Coménteles a su médico si tiene dudas respecto al tema de la fertilidad.

ZANTERIB® contiene lactosa

Los comprimidos de **ZANTERIB®** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de utilizar **ZANTERIB®**.

ZANTERIB® contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg de sodio) por comprimido.

3. ¿Cómo utilizar tomar ZANTERIB®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

Su médico le indicará la cantidad que debe tomar de **ZANTERIB®** y cuándo hacerlo.

Su médico puede modificar la dosis de **ZANTERIB®** durante el tratamiento, suspenderlo por algún tiempo o interrumpirlo por completo en caso de que experimente algún efecto secundario.

¿Cómo tomar ZANTERIB®?

Tome **ZANTERIB®** exactamente como le indicó su médico.

Trague los comprimidos de **ZANTERIB®** enteros con un vaso lleno (al menos 230 ml) de agua.

No triture los comprimidos de **ZANTERIB®**.

No tome **ZANTERIB®** con alimentos. Tomar **ZANTERIB®** al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer.

No beba jugo de pomelo, no consuma pomelo ni suplementos que contengan pomelo ni hierba de San Juan durante el tratamiento con **ZANTERIB®**.

Conducción y uso de máquinas

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

Si toma más ZANTERIB® del que debe

Si ha tomado más **ZANTERIB®** del que debe, contacte a su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano.

Si olvidó tomar ZANTERIB®



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Si olvida tomar una dosis de **ZANTERIB®** y la próxima es dentro de 12 horas o más, tómela tan pronto como lo recuerde. Y tome la próxima dosis en el horario habitual.

Si olvida tomar una dosis de **ZANTERIB®** y debe tomar la próxima en menos de 12 horas, omita la dosis olvidada y tome la próxima dosis en el horario habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ZANTERIB®?

Al igual que todos los medicamentos, **ZANTERIB®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

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

- Síntomas como dolor en el abdomen, náuseas (malestar), vómitos, estreñimiento o fiebre. Estos síntomas pueden ser consecuencia de una perforación gastrointestinal, un orificio en el estómago o el intestino que puede poner en peligro la vida. La perforación gastrointestinal es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Sangrado grave o incontrolable con síntomas como: sangre en vómitos, materia fecal negra, sangre en orina, dolor de cabeza, tos con sangre. Es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Sensación de somnolencia, confusión o pérdida de consciencia. Esto se puede deber a problemas hepáticos que son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Hinchazón o dificultad para respirar.
- Una herida que no cicatriza. Es poco frecuente (puede afectar a 1 de cada 100 personas)
- Convulsiones, dolor de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse. Estos pueden ser signos de una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). El SEPR es poco frecuente (puede afectar a 1 de cada 100 personas).
- Dolor en la boca, dientes y/o mandíbula, inflamación o llagas en la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o notar un diente flojo. Estos pueden ser síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Es poco frecuente (puede afectar a 1 de cada 100 personas).

Otros efectos adversos con Cabozantinib administrado solo pueden ser:

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

- Anemia (niveles bajos de los glóbulos rojos de la sangre que transportan oxígeno), niveles bajos de plaquetas (células que ayudan a que la sangre coagule).
- Reducción de la actividad tiroidea, cuyos síntomas pueden incluir cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca
- Disminución del apetito, alteración del sentido del gusto
- Disminución de la cantidad de magnesio o potasio en sangre
- Disminución de la cantidad de la proteína albúmina en sangre (que transporta sustancias como hormonas, medicamentos y enzimas por todo el organismo).
- Dolor de cabeza, mareos
- Hipertensión (tensión arterial elevada)
- Sangrado
- Dificultad al hablar, ronquera (disfonía), tos y dificultad para respirar
- Trastornos estomacales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, indigestión y dolor abdominal
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o la garganta (estomatitis)



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

- Erupción en la piel, algunas veces con ampollas, picor, dolor en las manos o las plantas de los pies, erupción
- Dolor en los brazos, manos, piernas o pies
- Sensación de estar cansado o débil, inflamación de la mucosa oral y gastrointestinal, inflamación de sus brazos y piernas
- Pérdida de peso
- Anomalías en las pruebas de función hepática (incremento de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa)

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

- Absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación)
- Niveles bajos de glóbulos blancos (que son importantes para combatir las infecciones)
- Deshidratación
- Descenso en los niveles de fosfato, sodio y calcio y en sangre
- Incremento del nivel de potasio en sangre
- Incremento del nivel del producto de desecho de bilirrubina en sangre (que puede provocar ictericia/coloración amarillenta de ojos o piel)
- Aumento (hiperglucemia) o descenso (hipoglucemia) del nivel de azúcar en sangre
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o ardor en los brazos y las piernas)
- Pitidos en los oídos (tinnitus)
- Coágulos de sangre en las venas
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Inflamación del páncreas, desgarro doloroso o conexión anómala de los tejidos del cuerpo (fístula), enfermedad por reflujo gastroesofágico (reflujo del ácido del estómago), hemorroides, boca seca y dolor en la boca, dificultad al tragar
- Picor intenso de la piel, alopecia (pérdida de cabello y cabello más fino), piel seca, acné, cambio del color del pelo, engrosamiento de la capa externa de la piel, enrojecimiento de la piel
- Espasmos musculares, dolor en articulaciones,
- Proteína en orina (observada en análisis)
- Pruebas de función hepática anómalas (aumento de las enzimas hepáticas fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa en sangre)
- Pruebas de función renal anómalas (aumento de los niveles de creatinina en sangre)
- Aumento del nivel de la enzima que rompe las grasas (lipasa) y de la enzima que rompe el almidón (amilasa)
- Aumento en los niveles de colesterol o triglicéridos en sangre

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

- Convulsiones, ictus
- Elevación grave de la tensión arterial
- Coágulos de sangre en las arterias
- Disminución del flujo biliar del hígado
- Sensación de dolor o escozor en la lengua (glosodinia)
- Ataque al corazón
- Colapso pulmonar con aire que se filtra en el espacio entre el pulmón y la pared torácica, que a menudo causa dificultad para respirar (neumotórax)



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Frecuencia no conocida (proporción de personas afectadas no conocida)

- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Inflamación de los vasos sanguíneos en la piel (vasculitis cutánea)

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

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

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

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

- Infección pulmonar grave (neumonía)
- Incremento de ciertos glóbulos blancos denominados eosinófilos
- Reacción alérgica (incluyendo reacción anafiláctica)
- Disminución de la secreción de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas por encima de los riñones)
- Deshidratación
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o ardor de los brazos y piernas)
- Pitidos en los oídos (tinnitus)
- Ojos secos y visión borrosa
- Cambios en el ritmo o la frecuencia cardíaca, frecuencia cardíaca rápida
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos
- Inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad para respirar), coágulos de sangre en el pulmón, líquido alrededor de los pulmones
- Sangrado de la nariz
- Inflamación del colon (colitis), boca seca, dolor en la boca, inflamación del estómago (gastritis) y hemorroides
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Piel seca y enrojecimiento de la piel
- Alopecia (pérdida del cabello y cabello más fino), cambio de color del cabello



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

- Inflamación de las articulaciones (artritis)
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor en el pecho

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

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

Frecuencia no conocida (proporción de personas afectadas no conocida)

- Inflamación de los vasos sanguíneos en la piel (vasculitis cutánea)

Cambios en los resultados analíticos

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

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



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Cabozantinib solo, puede provocar cambios en los resultados de las pruebas realizadas por su médico. Estos incluyen:

- Aumento de la cantidad de la enzima gamma-glutamil transferasa
- Disminución de la cantidad de proteína albúmina en la sangre (que transporta sustancias como hormonas, medicamentos y enzimas por todo el cuerpo)

Cabozantinib en combinación con nivolumab puede provocar cambios en los resultados de las pruebas realizadas por su médico. Estos incluyen:

- Aumento de los niveles de magnesio o sodio en sangre

5. Sobredosificación con ZANTERIB®

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de ZANTERIB®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conserve **ZANTERIB®** a temperatura ambiente menor a 25°C.

7. Información adicional de ZANTERIB®

Composición de ZANTERIB®

- El principio activo es Cabozantinib (como (S) malato) 20 mg, 40 mg y 60 mg.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

Presentación de ZANTERIB®

Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email:

fvg.argentina@tuteurgroup.com

o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551.

www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 58814

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o, alternativamente en ECZANE PHARMA S.A., Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha última revisión:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-22813658 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.07 08:22:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.07 08:22:42 -03:00



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Vía de administración oral
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB® 20 mg** contiene: Cabozantinib (como (S)-malato) 20 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB® 40 mg** contiene: Cabozantinib (como (S)-malato) 40 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB® 60 mg** contiene: Cabozantinib (como S-malato) 60 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE26

INDICACIONES

ZANTERIB® está indicado para el tratamiento de pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado.

ZANTERIB® está indicado en combinación con nivolumab como tratamiento de primera línea en pacientes con Carcinoma de Células Renales avanzado.

ZANTERIB® está indicado para el tratamiento de pacientes con Carcinoma Hepatocelular (CHC) previamente tratados con sorafenib.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosín 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 tirosín quinasa, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosín quinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.

Farmacodinámica

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

El efecto de Cabozantinib sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer de tiroides medular, administrado en con una dosis de 140 mg (formulación de cápsulas). Se observó un aumento medio en QTcF de 10 a 15 ms a las 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cabozantinib. No se pudo establecer definitivamente

la relación entre la concentración y el intervalo QTc. No se observaron cambios en la morfología de las ondas cardíacas o nuevos ritmos. Ningún paciente tratado con Cabozantinib en este estudio ni ningún paciente tratado con Cabozantinib en el estudio de CCR (a una dosis de 60 mg) tuvo un QTcF confirmado >500 ms.

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

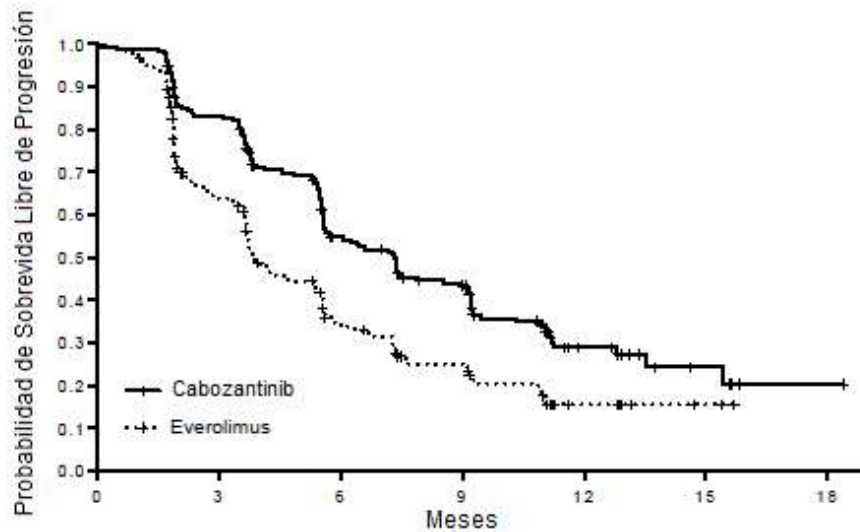
Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para Cabozantinib en comparación con everolimus (Figura 1 y Tabla 1). En el punto del análisis de la SLP, se realizó un análisis intermedio planeado de SG y no alcanzó el límite intermedio de significación estadística (202 eventos, HR =0,68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

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

En la Tabla 2 se resumen los resultados de la tasa de respuesta objetiva.

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de sobrevida 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 pacientes aleatorizados, Estudio 1)



Número de sujetos en riesgo

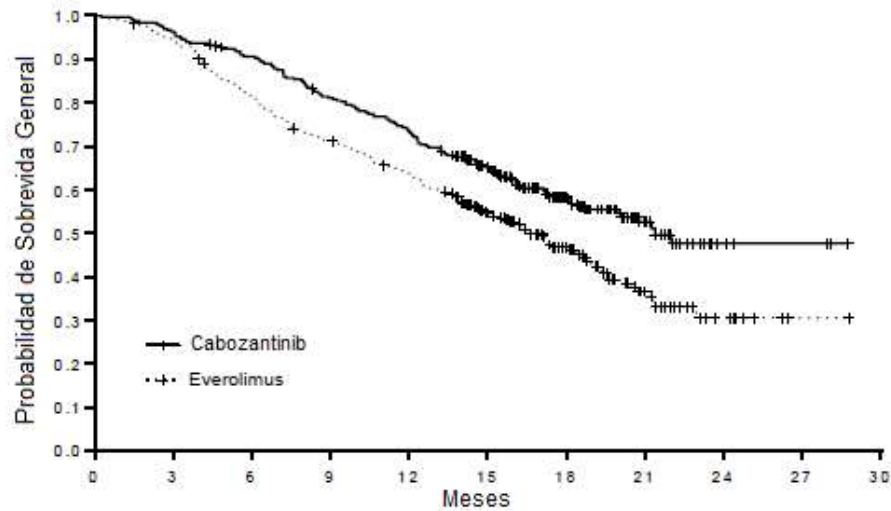
Cabozantinib	187	152	92	68	20	6	2
Everolimus	188	99	46	29	10	2	0

Tabla 1: Resumen de los resultados del Estudio 1 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	
	Cabozantinib	everolimus	Cabozantinib	everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediana SLP (IC 95 %), meses	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
HR (IC 95 %), valor de p ¹	0,58 (0,45, 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p<0,0001	

¹ prueba del orden logarítmico estratificada

Figura 2: Curva de Kaplan -Meier de supervivencia global en Estudio 1 en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)



Número de sujetos en riesgo

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cabozantinib	330	318	296	264	239	178	105	41	6	3	0
Everolimus	328	307	262	229	202	141	82	32	8	1	0

Tabla 2: Supervivencia global y tasa de respuesta objetiva en Estudio 1 según la revisión del comité de radiología independiente (CRI) y la revisión del investigador, en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

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

¹ prueba de chi-cuadrado

Estudio 2: Cabozantinib en pacientes con CCR que no habían recibido tratamiento previo

La seguridad y eficacia de Cabozantinib para el tratamiento del carcinoma de células renales sin tratamiento previo se han evaluado en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio 2). Los pacientes (N=157) con CCR localmente avanzado o metastásico con un componente de células claras, no tratados previamente se aleatorizaron (1:1) a recibir Cabozantinib (N=79) o sunitinib (N=78). Los pacientes debían tener enfermedad de riesgo intermedio o elevado según las categorías

de grupos de riesgo definidas por el Consorcio Internacional de la Base de Datos de CCR metastásico (IMDC). Los pacientes se estratificaron según grupo de riesgo del IMDC y por la presencia de metástasis óseas (sí/no). Aproximadamente, el 75% de los pacientes se habían sometido a nefrectomía antes del inicio del tratamiento.

Para la enfermedad de riesgo intermedio, se cumplían uno o dos de los siguientes factores de riesgo, mientras que, para el riesgo elevado, se cumplían tres o más factores: tiempo desde el diagnóstico del CCR hasta el tratamiento sistémico < 1 año, HgB <LIN, calcio corregido >LSN, KPS<80%, recuento de neutrófilos>LSN y recuento de plaquetas>LSN.

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

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

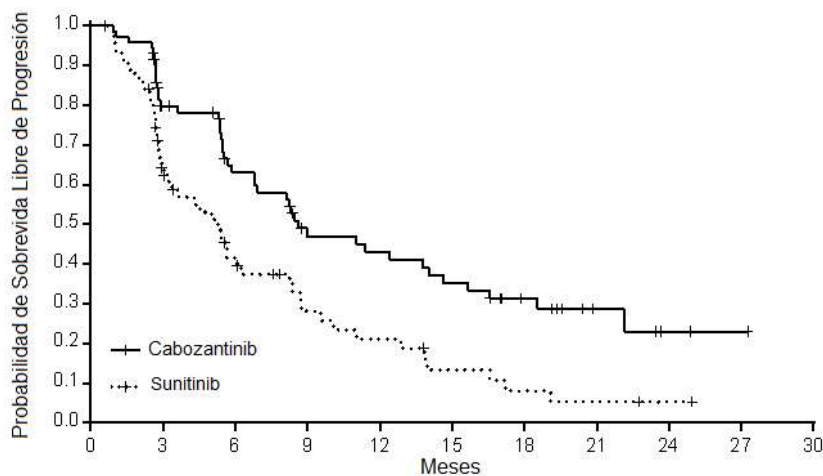
Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de Cabozantinib comparado con sunitinib en la SLP evaluada de forma retrospectiva por un comité radiológico independiente (CRI) ciego (Figura 3 y Tabla 6). Los resultados del análisis determinado por el investigador y el análisis de SLP determinado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

Los pacientes con estado MET tanto positivo como negativo mostraron un efecto favorable con Cabozantinib comparado con sunitinib, con mayor actividad en pacientes con estado MET positivo comparado con los pacientes con estado MET negativo (HR=0,32 (0.16, 0,63) vs 0,67 (0,37, 1,23)), respectivamente.

El tratamiento con Cabozantinib se asoció con una tendencia de sobrevida más prolongada comparado con sunitinib (Tabla 2). 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 3.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión en Estudio 2 en pacientes con CCR sin tratamiento previo



Número de sujetos en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cabozantinib	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con CCR sin tratamiento previo en Estudio 2 (ITT)

	Cabozantinib (N=79)	sunitinib (N=78)

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

^a en conformidad con la censura en la UE

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

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

Estudio 3: Cabozantinib en combinación con nivolumab en pacientes con CCR frente a sunitinib

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

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

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

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

El estudio demostró un beneficio estadísticamente significativo en SLP, SG y TRO para los pacientes aleatorizados a Cabozantinib en combinación con nivolumab en comparación con sunitinib.

Los resultados de eficacia del análisis primario (seguimiento mínimo de 10,6 meses; mediana de seguimiento 18,1 meses) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia del Estudio 3

	Cabozantinib y Nivolumab (n= 323)	Sunitinib (n= 328)
SLP por BICR		
Eventos	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hazard ratio ^a	0,51	
Mediana (IC 95%) ^d	16,59 (12,45- 24,94)	8,31 (6,97- 9,69)
IC 95% ^{b,c}	(0,41- 0,64)	
valor p ^{b,c}	$<0,0001$	
Sobrevida global		
Eventos(%)	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Hazard ratio ^a	0,60	
mediana (IC 95%)	NE	NE (22,6- NE)
Cociente de riesgo (IC 98,89%)	(0,40- 0,89)	
valor p ^{b,c,e}	0,001	
TRO por BICR (RC + RP)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IC 95%) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Diferencia en TRO (IC 95%)^g	28,6 (21,7, 35,6)	
valor p ^h	$<0,0001$	
Respuesta completa (RC)	26 (8%)	15 (4,6%)
Respuesta parcial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Enfermedad estable (EE)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana de la duración de la respuesta ^d		
Meses (rango)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

- ^a Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado. El hazard ratio es nivolumab y Cabozantinib sobre sunitinib.
 - ^b Valores p de 2 lados del test log-rank regular estratificado.
 - ^c Test Log-rank estratificado por puntuación pronóstica IMDC (0, 1-2, 3-6), expresión tumoral PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada) y región (EE.UU./Canadá/ Europa Occidental/Norte de Europa, Resto del mundo) como se incluyó en el IRT.
 - ^d Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier.
 - ^e Límite para el valor p de significancia estadística $< 0,0111$.
 - ^f IC basado en el método de Clopper y Pearson.
 - ^g Diferencia ajustada de Strata en la tasa de respuesta objetiva (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) basada en DerSimonian y Laird
 - ^h valor p de 2 lados del test CMH.
- NE = no estimable

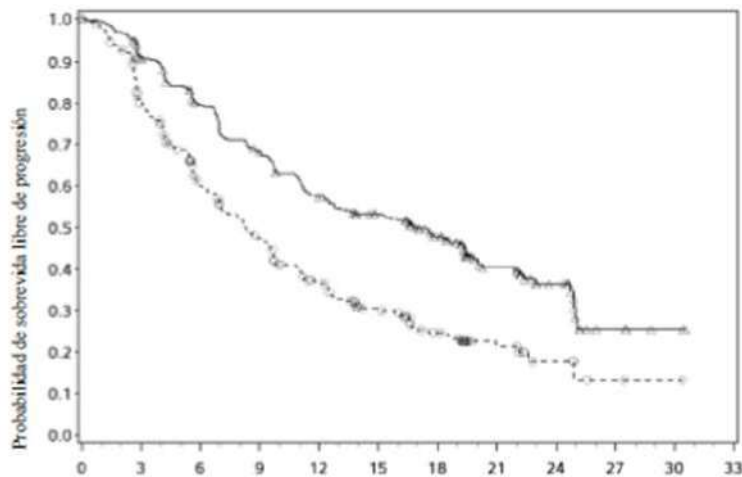
El análisis principal de SLP incluyó la censura de nuevos tratamientos anticancerígenos (Tabla 4). Los resultados de la SLP con y sin nuevos tratamientos anticancerígenos fueron consistentes.

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

Se observó un beneficio en la SLP en el grupo de Cabozantinib en combinación con nivolumab frente a sunitinib independientemente de la categoría de riesgo IMDC. No se alcanzó la mediana de la SLP en el grupo de riesgo bajo para Cabozantinib en combinación con nivolumab, y fue de 12,81 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,60; IC 95%: 0,37, 0,98). La mediana de la SLP para el grupo de riesgo intermedio fue de 17,71 meses para Cabozantinib en combinación con nivolumab y de 8,38 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,54; IC 95%: 0,41, 0,73). La mediana de la SLP para el grupo de riesgo elevado fue de 12,29 meses para Cabozantinib en combinación con nivolumab y de 4,21 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,36; IC 95%: 0,23, 0,58).

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

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de SLP en Estudio 3



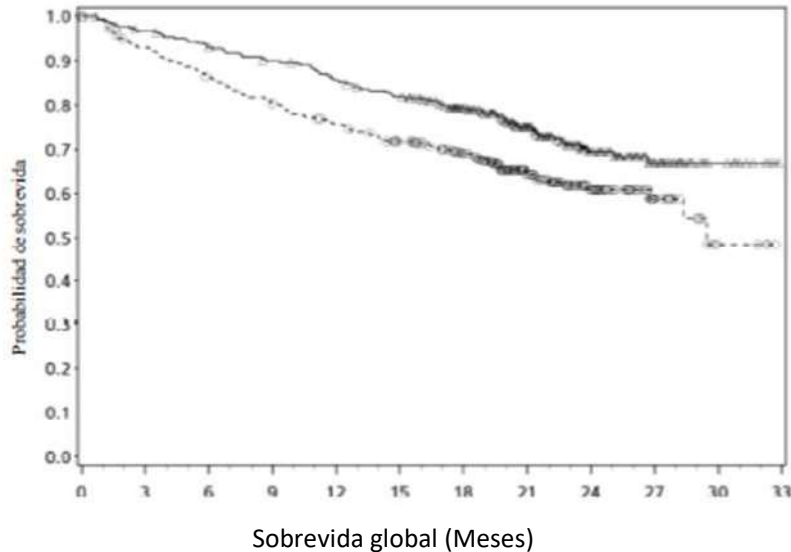
Sobrevida libre de progresión por BICR (meses)

Número de sujetos en riesgo
 Cabozantinib +

Nivolumab	323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib	328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—▲— Nivolumab + Cabozantinib (eventos: 175/323), mediana e IC 95,0%: 16,95 (12,58, 19,38)
 - - -○- - Sunitinib (eventos: 206/328), mediana e IC 95,0%: 8,31 (6,93, 9,69)

Figura 5: Curva de Kaplan -Meier de sobrevida global en Estudio 3



Número de sujetos en riesgo

nivolumab + Cabozantinib	323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0	
Sunitinib		328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—▲— nivolumab + Cabozantinib (eventos: 86/323), mediana e IC 95%: NE
 - - -○- - sunitinib (eventos: 116/328), mediana e IC 95%: 29-47 (28,35, NE)

Estudio 4: Cabozantinib en pacientes con Carcinoma Hepatocelular (CHC) tratados previamente con sorafenib

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

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

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

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

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para Cabozantinib comparado con placebo (Tabla 5 y Figura 6).

Los resultados de SLP y TRO se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia en CHC en Estudio 4

Criterio de valoración	Cabozantinib N= 470	Placebo N= 237
Sobrevida global		
Número de muertes, n (%)	317 (67)	167 (70)
SG media en meses (IC 95 %)	10,2 (9,1- 12,0)	8,0 (6,8- 9,4)
Cociente de riesgo (IC 95 %) ¹	0,76 (0,63- 0,92)	
Valor p ²	p=0,0049 ³	
Sobrevida Libre de Progresión		
Número de eventos, n (%)	349 (74)	205 (86)
Enfermedad progresiva	284 (60)	186 (78)
Muerte	65 (14)	19 (8)
SLP media en meses (IC 95 %)	5,2 (4,0- 5,5)	1,9 (1,9- 1,9)
Cociente de riesgo (IC 95 %) ¹	0,44 (0,36- 0,52)	
Valor p ²	p<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva		
TRO confirmadas (solo respuestas parciales) (IC 95 %) ³	4% (2,3- 6,0)	0,4% (0,0- 2,3)
Valor p ⁴	p=0,0086	

IC, Intervalo de confianza

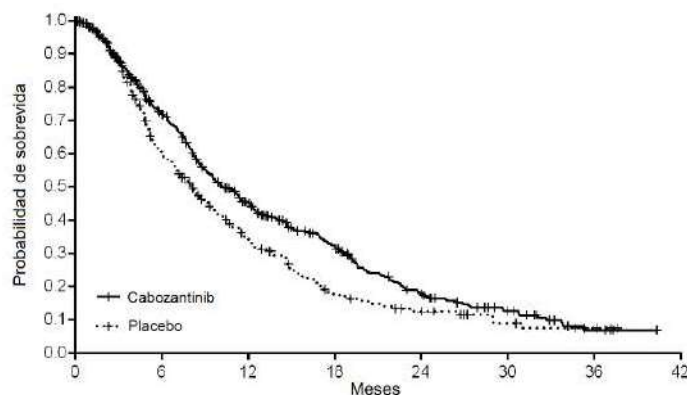
¹ estimado a partir del modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

² prueba de rango logarítmico estratificada por la etiología de la enfermedad (VHB [con o sin VHC], VHC [sin VHB] u otro, región geográfica (Asia vs otras regiones), y la presencia de diseminación extrahepática de la enfermedad y/o invasión macrovascular (sí, no) como factores estratificados (por datos IVRS).

³ nivel de significancia= 0,021 para 78 % de la información (484 muertes) basado en el método O'Brien Fleming

⁴ prueba exacta de Fisher

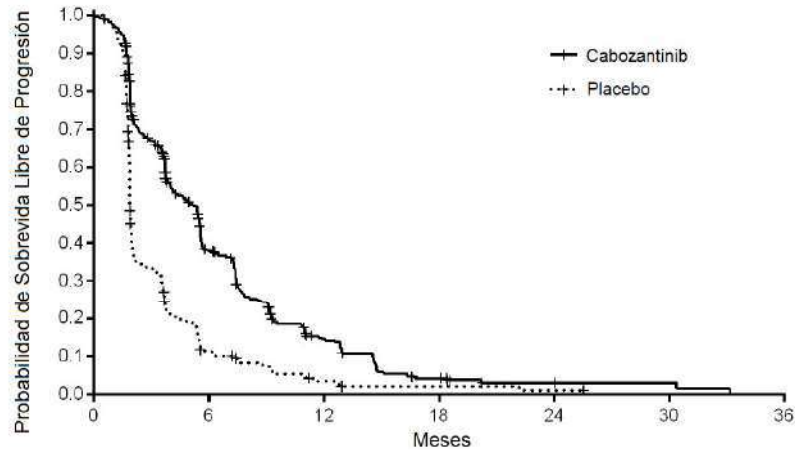
Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en Estudio 4



Número de sujetos en riesgo

Cabozantinib	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

Figura 8: Curva de Kaplan -Meier de sobrevida libre de progresión en Estudio 4



Número de sujetos en riesgo

Cabozantinib	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

La incidencia de terapia anticancerígena no en protocolo sistémica sin radiación y sistémica dirigida localmente al hígado (NPACT) fue del 26% en el grupo de Cabozantinib y del 33% en el grupo de placebo. Los sujetos que recibieron estas terapias tuvieron que interrumpir el tratamiento. Un análisis exploratorio de SG censurando el uso de NPACT corroboró el análisis primario: la HR, ajustada por factores de estratificación (por IxRS), fue de 0,66 (IC del 95%: 0,52, 0,84; valor p de rango logarítmico estratificado = 0,0005). Las estimaciones de *Kaplan-Meier* para la mediana de duración de la SG fueron de 11,1 meses en el grupo de Cabozantinib frente a 6,9 meses en el grupo de placebo, una diferencia estimada de 4,2 meses en las medianas.

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

Estudio 5: Cabozantinib en Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

Estudio controlado con placebo en pacientes adultos que han recibido tratamiento sistémico previo y son refractarios o no aptos para el yodo radiactivo. La seguridad y la eficacia de Cabozantinib se evaluaron en el Estudio 5, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con enfermedad localmente avanzada o metastásica con cáncer diferenciado de tiroides que habían progresado después de hasta dos tratamientos previos dirigidos al VEGFR (incluidos, entre otros, lenvatinib o sorafenib) y que eran refractarios al yodo radiactivo o no eran elegibles. Los pacientes con enfermedad medible y progresión radiográfica documentada según el RECIST 1.1 por el investigador, durante o después del tratamiento con TKI dirigidos al VEGFR, se aleatorizaron (N=258) a recibir Cabozantinib 60 mg por vía oral una vez al día (N=170) o placebo (N=88).

La aleatorización se estratificó según la recepción previa de lenvatinib (sí vs. no) y la edad (≤ 65 años vs. > 65 años). A los pacientes elegibles asignados al azar a placebo se les permitió pasar a Cabozantinib tras la confirmación de enfermedad progresiva por parte del comité de revisión radiológica independiente ciego (BIRC). Los sujetos continuaron con el tratamiento ciego del estudio mientras experimentaban un beneficio clínico o hasta que hubo una toxicidad inaceptable. Las

variables primarias de eficacia fueron la sobrevida libre de progresión (SLP) en la población ITT, y la tasa de respuesta objetiva (TRO) en los primeros 100 pacientes aleatorizados, evaluada por el BIRC según RECIST 1.1. Las evaluaciones del tumor se llevaron a cabo cada 8 semanas después de la aleatorización durante los primeros 12 meses del estudio, y posteriormente cada 12 semanas. La sobrevida global (SG) fue una variable adicional.

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

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

Los resultados del análisis primario (con una fecha de corte del 19 de agosto de 2020 y una mediana de seguimiento de 6,2 meses para la SLP), y el análisis actualizado (con una fecha de corte del 8 de febrero de 2021 y una mediana de seguimiento de 10,1 meses para la SLP) se presentan en la Tabla 9. El ensayo no demostró una mejora estadísticamente significativa en la TRO de los pacientes aleatorizados a Cabozantinib (n=67) en comparación con el placebo (n=33): 15% frente a 0%. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP (mediana de seguimiento de 6,2 meses) para los pacientes aleatorizados a Cabozantinib (n=125) en comparación con el placebo (n=62).

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

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

Tabla 6: Resultados de eficacia del Estudio 5

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

	Cabozantinib (n=67)	Placebo (n=33)
Respuesta global, (%)	10 (15)	0 (0)
Respuesta completa	0	0
Respuesta parcial	10 (15)	0
Enfermedad estable	46 (69)	14 (42)
Enfermedad progresiva	4 (6)	18 (55)

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

IC, intervalo de confianza; NE, no evaluable

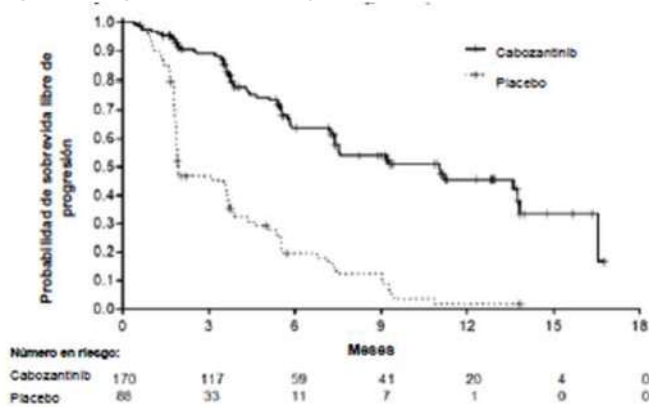
¹ La fecha de corte del análisis primario es 19 de agosto de 2020.

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

³ Estimado utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox. 4 Test log-rank estratificado por haber recibido lenvatinib previo (sí vs. no) y edad (≤ 65 años vs. > 65 años) como factores de estratificación (por datos IXRS).

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

Figura 9: **Figura 8: Curva Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión en Estudio 5**



FARMACOCINÉTICA

Las dosis diarias repetidas de 140 mg de Cabozantinib durante 19 días derivaron en 4 a 5 veces la acumulación media de Cabozantinib (en función del área bajo la curva [AUC]) en comparación con una dosis única; el equilibrio se alcanzó el día 15.

Absorción

Después de la administración oral de Cabozantinib, la mediana de tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{m\acute{a}x}$) fue de 3 a 4 horas después de la dosis.

Después de una dosis única de 140 mg, se observó un aumento del 19 % en la $C_{m\acute{a}x}$ de la formulación en comprimidos en comparación con la formulación en cápsulas. Se observó una diferencia inferior al 10 % en el AUC entre las formulaciones de Cabozantinib en comprimidos y en cápsulas (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de Cabozantinib aumentaron un 41 % y un 57 %, respectivamente, después de una comida rica en grasas, en comparación con el estado en ayuno, en pacientes sanos a los que se les administró una dosis oral única de 140 mg de una formulación de Cabozantinib en cápsulas en investigación.

Distribución

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

Metabolismo

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

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

Eliminación

En un análisis farmacocinético poblacional de Cabozantinib utilizando datos recogidos de 1883 pacientes y 140 voluntarios sanos normales tras la administración oral de un rango de dosis de 20 mg a 140 mg, la semivida plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. Se estimó que el aclaramiento medio (CL/F) en estado estacionario era de 2,48 l/h. En un período de recogida de 48 días tras una sola dosis de cabozantinib-¹⁴C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radioactividad administrada, siendo el 54 % en heces y el 27 % en orina.

Excreción

Aproximadamente el 81 % de la radioactividad total administrada se recuperó en un período de recolección de 48 horas después de una única dosis de 140 mg en pacientes sanos de una formulación de ¹⁴C-Cabozantinib. Aproximadamente 54 % se recuperó en las heces y 27 % en la orina. Cabozantinib inalterado representó 43 % de la radioactividad total en las heces y no fue detectable en orina después de un período de recolección de 72 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En un análisis farmacocinético poblacional de Cabozantinib en sujetos sanos y pacientes con cáncer, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición media de Cabozantinib entre individuos con función hepática normal (bilirrubina total y aspartato aminotransferasa [AST] ≤ al límite superior normal [LSN]) y aquellos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤LSN y AST> LSN o bilirrubina total> 1- 1,5 x LSN y cualquier valor AST). En un estudio farmacocinético específico, la exposición a Cabozantinib (AUC_{0-inf}) aumentó en un 63 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh* B). No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Población pediátrica

La farmacocinética de Cabozantinib no ha sido estudiada en la población pediátrica.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de CYP3A4 en relación con Cabozantinib

La administración de un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol (400 mg al día durante 27 días) a pacientes sanos aumentó la exposición plasmática de una dosis única de Cabozantinib (AUC_{0-inf}) en un 38 %.

Inductores de CYP3A4 en relación con Cabozantinib

La administración de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina (600 mg al día durante 31 días) a pacientes sanos disminuyó la exposición plasmática de una dosis única de Cabozantinib (AUC_{0-inf}) en un 77 %.

Sustratos de CYP2C8 en relación con Cabozantinib

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la exposición plasmática ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) de dosis única de rosiglitazona (un sustrato de CYP2C8) cuando se administró concomitantemente con Cabozantinib en concentraciones plasmáticas en equilibrio.

Agentes modificadores del pH gástrico en relación con Cabozantinib

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en el AUC de Cabozantinib después de la administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones, esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días), con una dosis única de 100 mg de Cabozantinib a voluntarios sanos.

Estudios in vitro

Vías metabólicas

La inhibición de CYP3A4 redujo la formación del metabolito oxidativo en más de 80 %. La inhibición de CYP2C9 tuvo un efecto mínimo en la formación del metabolito de Cabozantinib (una reducción <20 %). La inhibición de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 no tuvo ningún efecto en la formación del metabolito de Cabozantinib.

Aunque Cabozantinib es un inhibidor de CYP2C8 *in vitro*, un estudio clínico de esta posible interacción concluyó que el uso concurrente no produjo efecto clínicamente significativo en la exposición al sustrato de CYP2C8. En virtud de este hallazgo, otros sustratos menos sensibles de las vías afectadas por Cabozantinib *in vitro* (CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) no fueron evaluados en estudios clínicos, porque, aunque no es posible descartar un efecto de exposición clínicamente significativo, es poco probable. Cabozantinib no inhibe las isoenzimas de CYP1A2 ni CYP2D6 *in vitro*.

Cabozantinib es un inductor del ARNm de CYP1A1; sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Cabozantinib no induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4.

Sistemas transportadores del medicamento

Cabozantinib es un inhibidor, pero no un sustrato, de las actividades de transporte de P-gp y tiene el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos coadministrados de P-gp. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Cabozantinib es un sustrato de MRP2 *in vitro*, y los inhibidores de MRP2 tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de Cabozantinib. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ZANTERIB® como monoterapia

Para el CCR, el CHC y el CDT, la dosis recomendada de **ZANTERIB®** es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

ZANTERIB® en combinación con nivolumab en el CCR avanzado en primera línea

La dosis recomendada de **ZANTERIB®** es 40 mg diarios en combinación con nivolumab administrado por vía intravenosa a 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento con nivolumab debe continuar hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis (ver **Tabla 6**). Cuando sea necesario reducir la dosis, en monoterapia, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

Cuando **ZANTERIB®** se administra en combinación con nivolumab, se recomienda reducir la dosis a 20 mg de **ZANTERIB®** diarios, y posteriormente a 20 mg en días alternos.

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades grado 3 o superior, o toxicidades intolerables grado 2. Se recomienda reducir la dosis en caso de acontecimientos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

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

Tabla 6: Modificaciones recomendadas de la dosis de Cabozantinib según las reacciones adversas

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

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

No reemplace los comprimidos de **ZANTERIB®** por las cápsulas de Cabozantinib.

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.

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

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-Pugh B*), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global (**ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA**). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh C*), por lo que Cabozantinib no está recomendado en estos pacientes.

Modo de administración

Trague los comprimidos de **ZANTERIB®** enteros. No triture los comprimidos de **ZANTERIB®**.

No administre **ZANTERIB®** con alimentos. **ZANTERIB®** se debe administrar al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer.

Los pacientes no deben ingerir alimentos (por ejemplo, pomelo o jugo de pomelo) o suplementos nutricionales que inhiben el citocromo P450 durante el tratamiento con **ZANTERIB®**.

Los pacientes no deben tomar una dosis olvidada dentro de las 12 horas de la siguiente dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Cabozantinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

ADVERTENCIAS

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

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir de forma temporal la interrupción o reducción de la dosis de la terapia con cabozantinib (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**):

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. 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.

Cuando Cabozantinib se administra en combinación con nivolumab en el carcinoma de células renales avanzado de primera línea, la reducción de la dosis y la interrupción de la dosis de Cabozantinib a consecuencia de un AA se produjo en un 54,1% y un 73,4% de pacientes en un ensayo clínico. Se precisaron dos reducciones de dosis en el 9,4% de pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 106 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 68 días. En el *Carcinoma Hepatocelular* después de una terapia sistémica previa, se produjeron reducciones de dosis e interrupciones de la dosis en el 62% y el 84%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en el ensayo clínico. Se requirieron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de la dosis fue de 28 días. Se recomienda un control más estrecho en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

En el *Carcinoma diferenciado de Tiroides*, se produjeron reducciones e interrupciones de dosis en el 67% y el 71%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en un ensayo clínico. El 33% de los pacientes necesitaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 57 días y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38,5 días.

Hemorragia

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

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

El estudio de Cabozantinib en combinación con nivolumab en primera línea en CCR avanzado excluyó pacientes con anticoagulantes a dosis terapéuticas.

Fístulas y perforaciones gastrointestinales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Trombocitopenia

En un estudio de CHC y en un estudio de CDT, se notificó trombocitopenia y disminución de plaquetas. Durante el tratamiento con Cabozantinib se deben controlar los niveles de plaquetas y la dosis se debe modificar en función de la gravedad de la trombocitopenia (ver **Tabla 6**).

Trastornos gastrointestinales (GI)

Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor oral fueron algunos de los acontecimientos GI notificados con mayor frecuencia (ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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 6**).

Eventos trombóticos

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

Hipertensión y crisis hipertensiva

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

Diarrea

Se produjo diarrea en el 63 % de los pacientes tratados con Cabozantinib. El 11 % de los pacientes tratados con Cabozantinib presentaron diarrea grado 3.

El tratamiento con Cabozantinib se debe suspender en pacientes que desarrollen diarrea grado 2 intolerable o diarrea grado 3 o 4 que no se puede controlar con tratamientos antidiarreicos estándares hasta que mejoren a grado 1. Luego reanudar el tratamiento con Cabozantinib a una dosis reducida.

Eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

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.

Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con Cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumentos en alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib y vigilar 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 6**.

Cuando Cabozantinib se administra en combinación con nivolumab, se ha notificado mayor frecuencia de elevaciones de ALT y AST grado 3 y 4 relacionados con la monoterapia con Cabozantinib en pacientes con CCR avanzado (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Deben controlarse las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se deben seguir las guías de manejo clínico para ambos medicamentos (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**). Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh B*) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con Cabozantinib. No se recomienda el uso de Cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh C*, ver la sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Encefalopatía hepática

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

Insuficiencia suprarrenal

Cabozantinib en combinación con nivolumab puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal grado ≥ 2 se debe iniciar tratamiento sintomático, incluido el reemplazo hormonal según este clínicamente indicado. Se debe interrumpir Cabozantinib y/o nivolumab según la gravedad.

Se observó insuficiencia suprarrenal en el 4,7 % (15/320) de los pacientes con CCR que recibieron Cabozantinib con nivolumab, incluidas reacciones adversas grado 3 (2,2 %) y 2 (1,9 %). La insuficiencia suprarrenal provocó la suspensión permanente e interrupción de Cabozantinib y nivolumab en el 0,9 % y 2,8 % de los pacientes con CCR, respectivamente.

Aproximadamente el 80 % (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo, incluidos los corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 27 % (n= 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se interrumpió el Cabozantinib con nivolumab por insuficiencia suprarrenal, 6 restablecieron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos (n= 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

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.

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).

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con la utilización de Cabozantinib. Esta puede manifestarse como dolor mandibular, osteomielitis, osteítis, erosión ósea, infección dental o periodontal, dolor dental, erosión o ulceración gingival, dolor mandibular persistente, cicatrización bucal o mandibular lenta luego de una cirugía odontológica. Se debe realizar una evaluación odontológica antes del inicio de tratamiento con Cabozantinib y periódicamente durante el mismo. Se debe indicar a los pacientes que mantengan buena higiene bucal. Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con Cabozantinib al menos 3 semanas antes de una cirugía o procedimiento odontológico invasivo. Ante el desarrollo de ONM, se debe interrumpir el tratamiento con Cabozantinib hasta su completa resolución.

Problemas de cicatrización

Se han reportado problemas de cicatrización durante el tratamiento con Cabozantinib. Se debe interrumpir el tratamiento con Cabozantinib al menos 3 semanas antes a una cirugía electiva. No se

debe administrar Cabozantinib por lo menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta una cicatrización adecuada. No se ha establecido la seguridad de reiniciar el tratamiento con Cabozantinib después de la resolución de las complicaciones de la cicatrización de heridas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

En estudios con Cabozantinib se han observado casos de SLPR, un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado mediante hallazgos característicos en la resonancia magnética. Se debe realizar una evaluación para detectar SLPR en cualquier paciente que presente convulsiones, dolor de cabeza, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen SLPR.

Alteración tiroidea

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

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se ha observado hipocalcemia con Cabozantinib con mayor frecuencia y/o mayor gravedad (incluyendo grados 3 y 4) en pacientes con cáncer de tiroides en comparación con pacientes con otros cánceres. Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con Cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia reconstitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de Cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver **Tabla 6**).

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de Cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de Cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando Cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de Cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de Cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con Cabozantinib (ver las secciones **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

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 advertir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban Cabozantinib (ver sección **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

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 **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

Excipientes

Los comprimidos de **ZANTERIB®** contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

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 *clearance* de Cabozantinib (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 *clearance* de Cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de Cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) con Cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

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

Inhibidores de MRP2

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

Quelantes de las sales biliares

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

Efecto de Cabozantinib sobre otros medicamentos

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

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

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (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 sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban Cabozantinib.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen estudios de administración de Cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos (ver sección DATOS PRECLÍNICOS). 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.

Anticoncepción

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

Lactancia

No hay información sobre la presencia de Cabozantinib o sus metabolitos en la leche materna, o sus efectos en el bebé lactante o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves de Cabozantinib en un bebé lactante, se debe recomendar a las mujeres que amamantan, que no lo hagan durante el tratamiento con Cabozantinib y durante 4 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con Cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos (ver sección **DATOS PRECLÍNICOS**). 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.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Cabozantinib no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Población de edad avanzada

En estudios de CCR (Estudio 1 y Estudio 2), el 41 % de los 409 pacientes tratados con Cabozantinib tenían 65 años o más, y el 8 % 75 años o más. De los 320 pacientes aleatorizados a Cabozantinib con nivolumab en el Estudio 3, el 41 % tenía 65 años o más y el 9 % tenía 75 años o más. En el estudio de CHC (Estudio 4), el 49 % de los pacientes tratados con Cabozantinib tenían 65 años o más, y el 15 % 75 años o más.

No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad más avanzada y jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se observó una mayor exposición a Cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh B*). Se debe reducir la dosis de Cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe evitar el uso de Cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh C*), ya que no se ha estudiado en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay experiencia con Cabozantinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Datos preclínicos

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

El potencial carcinogénico de Cabozantinib ha sido evaluado en dos especies: ratones transgénicos *rash2* y ratas *Sprague-Dawley*. En el estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la administración oral una vez al día de Cabozantinib produjo un aumento estadísticamente significativo en la

incidencia de feocromocitoma maligno/complejo maligno en combinación con feocromocitoma benigno o en feocromocitoma benigno solo en ratas macho con una dosis de 1 mg/kg (aproximadamente 5 veces la exposición humana por AUC a la dosis recomendada de 60 mg). Cabozantinib no fue carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos rasH2 a una exposición ligeramente superior a la exposición terapéutica prevista en humanos.

Cabozantinib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo citogenético *in vitro* con linfocitos humanos ni en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Basado en los hallazgos no clínicos, el tratamiento con Cabozantinib puede afectar la fertilidad masculina y femenina. En un estudio de fertilidad en el que se administró Cabozantinib a ratas macho y hembra a dosis de 1, 2,5 y 5 mg/kg/día, la fertilidad en los machos se vio comprometida significativamente a dosis iguales o superiores a 2,5 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada), con una disminución en los recuentos de espermatozoides y los pesos de los órganos reproductores. En las hembras, la fertilidad se redujo significativamente a dosis iguales o superiores a 1 mg/kg/día (5 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada), con una disminución significativa en la cantidad de embriones vivos y un aumento significativo en las pérdidas pre y posimplantación.

Las observaciones de los efectos sobre los tejidos del aparato reproductivo en estudios de toxicidad generales respaldaron los efectos observados en el estudio específico de fertilidad e incluyeron hipospermia y ausencia de cuerpos lúteos en perros machos y hembras en un estudio de dosis repetidas de 6 meses con AUC de aproximadamente 0,5 veces (machos) y <0,1 veces (hembras) de las previstas en humanos a la dosis recomendada. Además, las ratas hembra a las que se administraron 5 mg/kg/día durante 14 días (aproximadamente 9 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada) presentaron necrosis ovárica.

Toxicidad embriofetal

La administración de Cabozantinib a animales preñadas durante la organogénesis provocó mortalidad embrionaria a exposiciones inferiores a las que ocurrieron clínicamente a la dosis recomendada, y una mayor incidencia de variaciones esqueléticas en ratas y variaciones viscerales y malformaciones en conejos.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas preñadas, la administración oral diaria de Cabozantinib durante la organogénesis causó una mayor mortalidad embriofetal en comparación con los controles a una dosis de 0,03 mg/kg (aproximadamente 0,12 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada). Los hallazgos incluyeron retardo en la osificación y variaciones esqueléticas a una dosis de 0,01 mg/kg/día (aproximadamente 0,04 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada). En conejas preñadas, la administración oral diaria de Cabozantinib durante la organogénesis derivó en hallazgos de variaciones y malformaciones viscerales que incluyeron bazo de menor tamaño y falta de lóbulo pulmonar a 3 mg/kg (aproximadamente 1,1 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada).

En un estudio pre y posnatal en ratas, Cabozantinib fue administrado por vía oral desde el día 10 de gestación hasta el día 20 posnatal. Cabozantinib no produjo toxicidad materna adversa ni afectó el embarazo, el parto o la lactancia de ratas hembra, y no afectó la supervivencia, crecimiento o desarrollo posnatal de las crías a dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (0,05 veces la dosis clínica máxima recomendada).

Datos de animales jóvenes

Se administró Cabozantinib a ratas jóvenes una vez al día a dosis de 1 o 2 mg/kg/día desde el día 12 posnatal (comparable con menos de 2 años en humanos) hasta el día 35 o 70 posnatal. Las mortalidades se produjeron en dosis ≥ 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,16 veces la dosis clínica de 60 mg/día según el área de superficie corporal). Se observó hipoactividad en ambas dosis ensayadas el día 22 posnatal. Los órganos diana fueron generalmente similares a los observados en animales adultos, se produjeron en ambas dosis e incluyeron el riñón (nefropatía, glomerulonefritis), órganos reproductivos, tracto gastrointestinal (dilatación quística e hiperplasia en las glándulas de Brunner e inflamación del duodeno, hiperplasia epitelial de colon y ciego), médula ósea (hipocelularidad y

depleción linfocítica) e hígado. Las anomalías dentales y el blanqueamiento, así como los efectos en los huesos, incluyendo la reducción del contenido y la densidad mineral ósea, hipertrofia de la fisis y la disminución del contenido óseo cortical también se produjeron con todos los niveles de dosis. La recuperación no ha sido evaluada en el nivel de dosis de 2 mg/kg (aproximadamente 0,32 veces la dosis clínica de 60 mg según el área de superficie corporal) debido a niveles de mortalidad elevados. En el nivel de dosis baja, los efectos sobre los parámetros óseos se resolvieron de forma parcial, no obstante, persistieron los efectos en el riñón y el epidídimo/testículos después de la finalización del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Cabozantinib como monoterapia

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

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

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

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población DTC (con una incidencia de $\geq 1\%$) son diarrea, efusión pleural, neumonía, embolia pulmonar, hipertensión, anemia, trombosis venosa profunda, hipocalcemia, osteonecrosis de la mandíbula, dolor, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, vómitos e insuficiencia renal.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población DTC incluyeron diarrea, SEPP, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa e hipocalcemia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados para los pacientes tratados con Cabozantinib como monoterapia en CCR, CHC y CDT (n=1128) o notificadas con el uso de Cabozantinib tras su comercialización se listan en la **Tabla 7**. Las reacciones adversas se listan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos o con el uso tras su comercialización en pacientes tratados con Cabozantinib en monoterapia

Infecciones	
Frecuentes	absceso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia, trombocitopenia
Frecuentes	neutropenia, linfopenia

Trastornos endócrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia
Frecuentes	deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, cefalea, mareos
Frecuentes	neuropatía periférica ^a
Poco frecuentes	convulsiones, accidente cerebrovascular, síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos del oído y el laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión, hemorragia ^{b*}
Frecuentes	trombosis venosa ^c
Poco frecuentes	crisis hipertensiva, trombosis arterial
Frecuencia no conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	embolia pulmonar
Poco frecuentes	neumotórax
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea*, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia,
Frecuentes	perforación gastrointestinal*, pancreatitis, fístula*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia
Poco frecuentes	glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	encefalopatía hepática*
Poco frecuentes	hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción
Frecuentes	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema
Frecuencia no conocida	vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor en extremidades
Frecuentes	espasmos musculares, artralgia
Poco frecuentes	osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico
Exploraciones complementarias^d	



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
 Comprimidos recubiertos

Muy frecuentes	peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada
Frecuentes	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes	complicaciones en la cicatrización de las heridas ^e

*Para una mayor caracterización, ver la sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

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

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

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

^d En base a las reacciones adversas notificadas

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

Cabozantinib en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea

Cuando se administra Cabozantinib en combinación con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab antes de iniciar el tratamiento.

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en el estudio clínico de Cabozantinib en combinación con nivolumab se listan en la **Tabla 8**, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias.

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

Tabla 8: Reacciones adversas con Cabozantinib en combinación con nivolumab

Infecciones	
Muy frecuentes	infección respiratoria del tracto superior
Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Trastornos endócrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	hipofisitis, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Frecuentes	deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica
Poco frecuentes	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuente	miocarditis
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión
Frecuentes	trombosis ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural
Poco frecuentes	neumotórax
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^b , glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
Poco frecuentes	psoriasis, urticaria
Frecuencia no conocida	vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	proteinuria
Frecuentes	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, fiebre, edema
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^e	



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

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

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 8 pueden no ser totalmente atribuibles a Cabozantinib solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o de nivolumab utilizado en combinación.

^a Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa, trombosis venosa de las extremidades

^b Se han notificado casos mortales.

^c Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa

^d Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral

^e Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio con la excepción de disminución de peso, colesterol en sangre elevado e hipertrigliceridemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

*Perforación gastrointestinal (GI) (ver **ADVERTENCIAS**)*

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF, 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 semanas.

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

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

En el estudio de CDT, se notificó una perforación gastrointestinal de grado 4 en un paciente (0,6%) de los tratados con Cabozantinib, que se produjo tras 14 semanas de tratamiento.

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

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

*Encefalopatía hepática (ver **ADVERTENCIAS**)*

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

No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR y en el estudio de CDT.

Diarrea (ver *ADVERTENCIAS*)

En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa, 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, se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con Cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%.

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

En el estudio de CDT, la diarrea se notificó en un 62% de los pacientes tratados con Cabozantinib (105/170); Acontecimientos de grado 3-4 en un 7,6%. La diarrea llevó a una reducción de dosis y a la interrupción en 24/170 (14%) y 36/170 (21%) de sujetos respectivamente.

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

Fístulas (ver *ADVERTENCIAS*)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF, 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, no se notificaron casos de fístulas.

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

En el estudio de CDT, se notificaron dos casos de fístulas (dos fístulas anales y una faríngea) en el 1,8% (3/170) de los pacientes tratados con Cabozantinib.

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

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

Hemorragia (ver *ADVERTENCIAS*)

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

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

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

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

En el estudio de CDT, la incidencia de acontecimientos de hemorragia grave (grado ≥ 3) fue del 2,4% en los pacientes tratados con Cabozantinib (4/170). La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 80,5 días.

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (ver *ADVERTENCIAS*)



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

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

Elevación de las enzimas hepáticas cuando Cabozantinib se combina con nivolumab en CCR

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

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

Hipotiroidismo

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

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

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

En el estudio de CDT (COSMIC-311), la incidencia de hipotiroidismo fue del 2,4% (4/170), todos grado 1-2, ninguno precisó modificación del tratamiento.

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

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

ZANTERIB®/Cabozantinib 20 mg, 40 mg y 60 mg: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58814



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o, alternativamente, en ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-22813658 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.07 08:22:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.07 08:22:32 -03:00