

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, croscarmellose sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (C1^N 77492).

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB 40 mg** contiene: Cabozantinib (como (S)-malato) 40 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmellose sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (C1^N 77492).

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB 60 mg** contiene: Cabozantinib (como (S)-malato) 60 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmellose sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (C1^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 tirosin quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacoresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de Cabozantinib con una serie de quinastas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, Cabozantinib inhibe otras tirosin quinastas, como el receptor GASS (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (TIR), KIT, la tirosin quinasa 3 tipo IFin (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 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 presentó 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 tirosin quinasa del VEGF (VEGFR TKI) fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir Cabozantinib (N=330) o everolimus (N=328). Los pacientes podían haber recibido otros tratamientos previos, incluidas citotóxicas, y anticuerpos con acción selectiva sobre VEGF, el receptor de muerte programada 1 (PD-1), o sus ligandos. Se permitieron en el estudio pacientes con metástasis cerebrales tratadas. Un comité de revisión radiológica independiente realizó de forma enmascarada la evaluación de la supervivencia libre de progresión (SLP), y el análisis principal se llevó a cabo entre los primeros 375 sujetos aleatorizados. Las variables de eficacia secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas.

La demografía y las características de la enfermedad iniciales fueron similares entre los grupos de Cabozantinib y de everolimus. La mayoría de los pacientes eran varones (75%), con una edad mediana de 62 años. Setenta y un por ciento (71%) recibieron únicamente un VEGFR TKI previo; de estos pacientes el 41 % recibió sunitinib como su único VEGFR TKI previo. Según los criterios del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) sobre la categoría de riesgo pronóstico, el 46 % eran favorables (0 factores de riesgo), el 42 % eran intermedios (1 factor de riesgo) y el 13% eran desfavorables (2 o 3 factores de riesgo). Cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes presentaban 3 o más órganos con enfermedad metastásica, incluido pulmón (63%), ganglios linfáticos (62%), hígado (23%) 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 supervivencia libre de progresión según un comité de revisión radiológica independiente, en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (primeros 375 pacientes aleatorizados, Estudio 1)

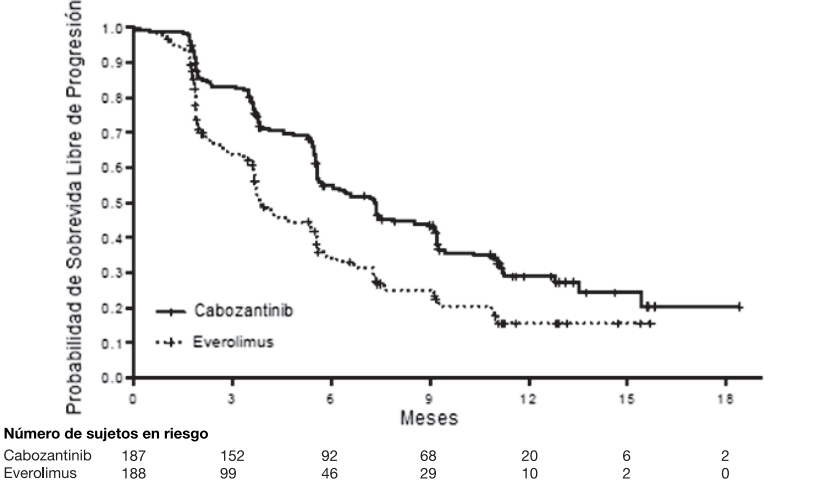


Tabla 1: Resumen de los resultados del Estudio 1 según un comité de revisión radiológica independiente en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Variable	Población del análisis SLP principal		Población con intención de tratar	
	Cabozantinib	Everolimus	Cabozantinib	Everolimus
N = 187	N = 187	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	

¹prueba 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)

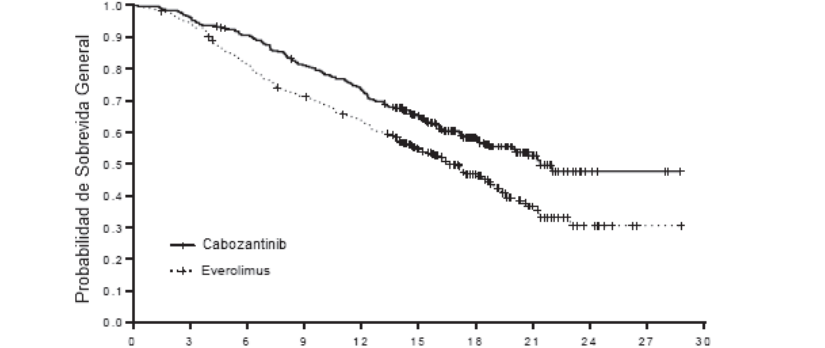


Tabla 1: Resumen de los resultados del Estudio 1 según un comité de revisión radiológica independiente en pacientes con CCR después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Variable	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	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 %

¹prueba 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 (S/MO). Aproximadamente, el 75% de los pacientes se habían sometido a nefrectomía antes del inicio del tratamiento. Para la enfermedad de riesgo intermedio, se cumplieron uno o dos de los siguientes factores de riesgo, mientras que, para el riesgo elevado, se cumplieron tres o más factores: tiempo desde el diagnóstico del CCR hasta el tratamiento sistémico < 1 año, Hgb <LIN, calcio corregido >LSN, KPS<80%, recuento de neutrófilos>LSN y recuento de plaquetas>LSN. La variable primaria fue la SLP. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 12 semanas.

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

Se demostró una mejora 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 en estado MET favorable mostraron un efecto favorable con Cabozantinib comparado con sunitinib, con mayor actividad en pacientes con estado MET positivo comparado con los pacientes con estado MET negativo (HR=0,32 [0,16, 0,63] vs 0,67 [0,37, 1,23], respectivamente. El tratamiento con Cabozantinib se asoció con una tendencia de supervivencia más prolongada comparado con sunitinib (Tabla 2). El estudio no tenía potencia para el análisis de la SG y los datos son limitados.

Los resultados de la tasa de respuesta objetiva (TRO) se resumen en la Tabla 3.

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

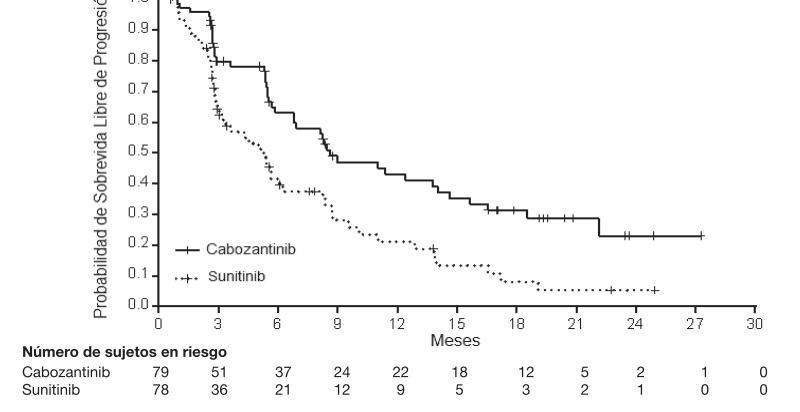


Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con CCR sin tratamiento previo en Estudio 2 (ITT)		
	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)
Sobrevivida libre de progresión (SLP) según CRI ^a		
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (IC del 95%); estratificada ^{a,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Valor p de orden logarítmico de dos colas: estratificado ^b	p=0,0005	
Sobrevivida 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 ^{a,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Valor p de orden logarítmico de dos colas: estratificado ^b	p=0,0042	
Sobrevivida 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 ^{a,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)

¹en conformidad con la censura en la UE

²Los factores de estratificación según kRS comprenden las categorías de riesgo del IMDC (riesgo intermedio, riesgo elevado y metástasis óseas (si, no)

³Estimado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado a los factores de estratificación por kRS.

⁴ hazard ratio < 1 indica supervivencia 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 (94%). 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% indeterminada y el 24,9% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 ≥ 1%. El 11,5% de los pacientes tenían tumores con características sarcomatoides. La mediana de duración del tratamiento fue de 14,26 meses (rango: 0,2–7,5 meses) en los pacientes tratados con Cabozantinib en combinación con nivolumab y de 14,23 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%) ^a	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
Sobrevivida 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}		0,001
TRO por BICR (RC + RP)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IC 95%) ^a	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Diferencia en TRO (IC 95%) ^a	28,6 (21,7, 35,6)	
valor p ^b		<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 ^a		
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)

^aModelo de riesgo proporcional de Cox estratificado. El hazard ratio es nivolumab y Cabozantinib sobre sunitinib.

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

^cTest Log-rank estratificado por puntuación pronóstica IMDC (0, 1–2, 3–4), expresión tumoral PD-L1 (<1% versus >1% o indeterminada) y región (EE/UE/Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa, Resto del mundo) como se incluyó en el IRT.

^dBasado en las estimaciones de Kaplan–Meier.

^eLímite para el valor p de significancia estadística <0,011.

IC basado en el método de Deooper y Pearson.

^fDiferencia ajustada de Strat en la tasa de respuesta objetiva (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) basada en DeSimonian y Laird

^gvalor 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 ≥ 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, 0,68).

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 6,38 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).

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 23,6 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.

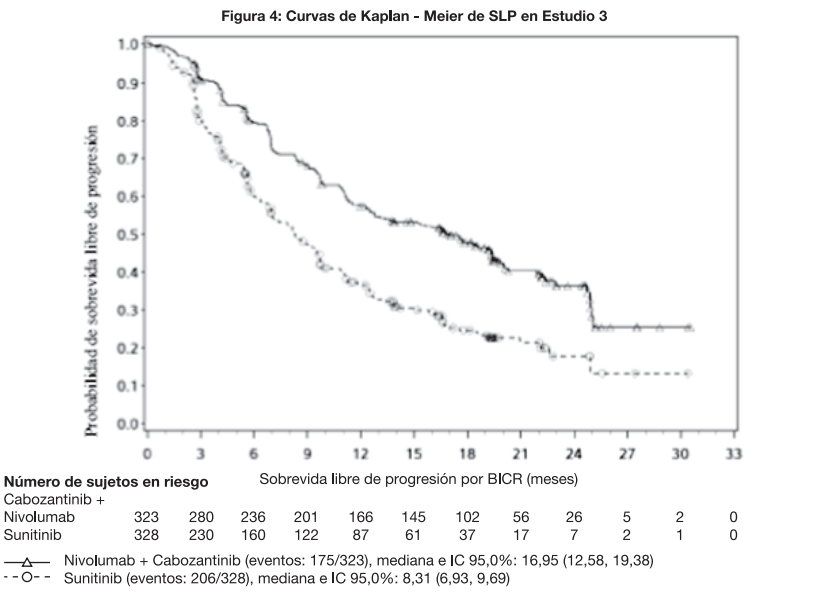
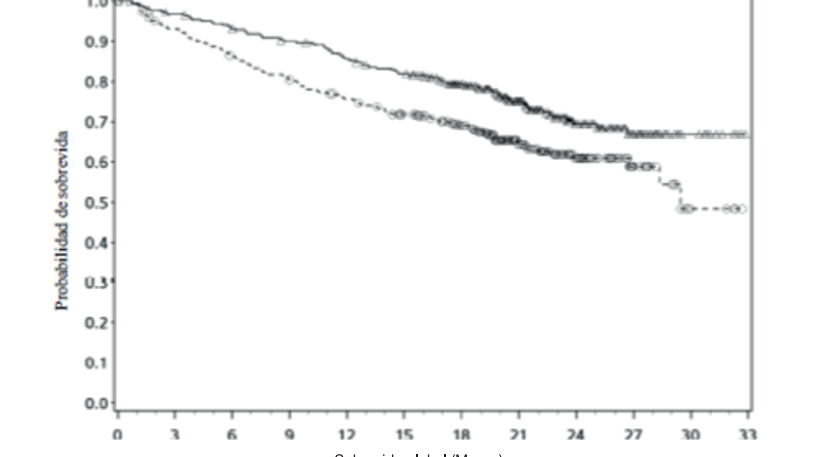


Figura 5: Curva de Kaplan–Meier de supervivencia global en Estudio 3



Número de sujetos en riesgo		Sobrevivencia libre de progresión por BICR (meses)	
Nivolumab + Cabozantinib	323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0	323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0	328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 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 (SI, No). La variable primaria de eficacia fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluados por el investigador utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 8 semanas. Los sujetos continuaron con el tratamiento del estudio en ciego después de la progresión de la enfermedad radiológica, mientras experimentasen un beneficio clínico o hasta la necesidad de una terapia sistémica o anticancerígena local dirigida al hígado. No se permitió el cruce de placebo a Cabozantinib durante la fase de tratamiento ciego.

Las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron similares entre los grupos de Cabozantinib y placebo y se muestran a continuación para los 707 pacientes aleatorizados. La mayoría de 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) >400 µg/L, el 46% se habían tratado con procedimientos de embolización transcatéter 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 mejora 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	

Aunque Cabozantinib es un inhibidor de CYP2C8 *in vitro*, un estudio clínico de esta posible interacción concluyó que el uso concurrente no produjo efecto clinicamente 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* (CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4) no fueron evaluados en estudios clínicos; por lo tanto, aunque no es posible descartar un efecto de exposición clinicamente 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 sustrato, de las actividades de transporte de P-gp y tiene el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos codministrados 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 CYP2C8. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ZANTERIB como monoterapia

En 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 durante 4 meses. 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 reducir 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 los siguientes casos: de toxicidad severa hasta toxicidad grado <1 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.

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 inmunológica (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 inmunológica (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 (NCCT-CTCAE v4).

No reemplace los comprimidos de Cabozantinib por las cápsulas de Cabozantinib.

Medicamentos concomitantes

Se debe evitar el uso concomitante de 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 que modifiquen la dosis. Entre las reacciones adversas que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipotensión, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrosítesis palmoartral (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 **POSOLÓGIA 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 58,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en el ensayo clínico pivotal. En el 13,6% 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 produjeron en el 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 Hepatocelelular después de una terapia sistémica previa, se produjeron reducciones de dosis e interrupciones de 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, los acontecimientos hemorrágicos 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 ante el 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 en el estudio de CCR. 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 trombocitopenia inducida por fármacos.

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) deben ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib.

Se han observado casos de hemorragia grave, algunas veces mortales, con la utilización de Cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable ante el 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 en el estudio de CCR. 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 trombocitopenia inducida por fármacos.

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) deben ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib.

Se han observado casos de hemorragia grave, algunas veces mortales, con la utilización de Cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable ante el 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 en el estudio de CCR. 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 trombocitopenia inducida por fármacos.

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

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 parecen estar a 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 o crisis hipertensiva

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva, con la utilización de Cabozantinib. La tensión arterial debe ser 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 dosis reducida. La administración de Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con hipertensión leve 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.

Eritrosítesis palmoartral (EPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrosítesis 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 anomalías de función hepática que se considere clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento con Cabozantinib (cuando no hay una causa alternativa evidente), se deben seguir las pautas de modificación de dosis de la dosis de Cabozantinib.

Tabla 6. Cuando Cabozantinib se administra en combinación con nivolumab, se ha notificado mayor frecuencia de elevaciones de ALT y AST a 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 **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINETICA**). 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 **POSOLÓGIA 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. Los síntomas de encefalopatía hepática que se asoció con diarrea, vómitos, apetito disminuido y anomalías eléctricas. 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 en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Los datos de los hallazgos indican relaciones con un sustrato permanente e interrupción de Cabozantinib y nivolumab en el 0,3 y el 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 establecieron el tratamiento después de la mayoría 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 eléctricos. 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 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 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 eléctricas (que incluyen hipó e hipercalcemia, 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 medidas terapéuticas de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones eléctricas. 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, 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 (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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 los sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskirenio, ambrisentan, dabigatran etexilato, dioxina, 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**).

Los comprimidos de **ZANTERIB** contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia congénita de la lactasa) o intolerancia a la lactosa no deben tomar Cabozantinib. Los pacientes con intolerancia a la lactosa 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., fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, fenotiazol 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 Cabozantinib de 100 mg de Cabozantinib no tuvo efecto clínico 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 colesteváml, pueden interactuar con Cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición (ver sección **FARMACOCINETICA**). Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de Cabozantinib sobre otros medicamentos

Se le ha hecho un estudio de interacción entre 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, aliskirenio, ambrisentan, dabigatran etexilato, dioxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban Cabozantinib.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

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 o 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 como los socios deben utilizar 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

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 4 % 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, incluyendo un episodio mortal, los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta parecen estar a mayor riesgo de desarrollar 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