ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Los aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar CABOMETYX de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de CABOMETYX.

Tabletas de CABOMETYX® (cabozantinib) para uso oral

Aprobación inicial en EE. UU.: 2012 **CA-1957-7**

CAMBIOS RECIENTES DE IMPORTANCIA

Indicaciones y uso, Tumores neuroendocrinos (1.4) 03/2025
Posología y administración, Dosis recomendada para NET (2.4) 03/2025
Advertencias y precauciones (5.4) 03/2025
Posología y administración, Dosis recomendada (2.2) 09/2025
Advertencias y precauciones (5.5) 10/2025

INDICACIONES Y USO

CABOMETYX es un inhibidor de la quinasa, que se utiliza para el tratamiento de

- pacientes con carcinoma de células renales en etapa avanzada (CCR) (1.1)
- pacientes con carcinoma de células renales en etapa avanzada, como tratamiento de primera línea, en combinación con nivolumab (1.1)
- pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que se trataron previamente con sorafenib (1.2)
- pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con cáncer de tiroides diferenciado (DTC) avanzado localmente o metastásico, que haya progresado después de una terapia previa dirigida a VEGFR y que son refractarios a la terapia con yodo radioactivo o no reúnen los requisitos para dicha terapia (1.3)
- pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, irresecables, localmente avanzados o metastásicos, que hayan recibido tratamiento previo (1.4)
- pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con tumores neuroendocrinos extrapancreáticos (epNET) bien diferenciados, irresecables, localmente avanzados o metastásicos, que hayan recibido tratamiento previo (1.4)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- NO remplazar las tabletas de CABOMETYX por cápsulas de cabozantinib. (2.1)
- Administrar con el estómago vacío al menos una hora antes o al menos dos horas después de las comidas. (2.1)
- Suspender el tratamiento con CABOMETYX al menos tres semanas antes de una cirugía programada, incluida la cirugía dental. (2.1)
- Dosis recomendada:
  - RCC (agente único): 60 mg por vía oral, una vez al día. (2.2)
  - RCC (terapia combinada): 40 mg por vía oral una vez al día con:
    - Nivolumab 240 mg cada dos semanas mediante infusión intravenosa, O
    - Nivolumab 480 mg cada cuatro semanas mediante infusión intravenosa, O
    - Nivolumab 600 mg y 10,000 unidades de hialuronidasa administrados por vía subcutánea durante aproximadamente 3 a 5 minutos cada dos semanas, O
    - Nivolumab 1,200 mg y 20,000 unidades de hialuronidasa administrados por vía subcutánea cada cuatro semanas. (2.2)
  - HCC: 60 mg por vía oral una vez al día. (2.2)
  - DTC, pNET, epNET:
    - Pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con un peso corporal mayor o igual a 40 kg: 60 mg por vía oral una vez al día. (2.2)
    - Pacientes pediátricos a partir de los 12 años con un peso corporal inferior a 40 kg: 40 mg por vía oral una vez al día. (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Tabletas: 60 mg, 40 mg y 20 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Hemorragia: No administrar CABOMETYX si hay antecedentes recientes de hemorragia. (5.1)
- Perforaciones y fístulas: Controlar por si surgen síntomas. Discontinuar la administración de CABOMETYX si se produce una fístula de grado 4 o una perforación. (5.2)
- Eventos tromboembólicos: Discontinuar la administración de CABOMETYX en caso de infarto de miocardio o de eventos tromboembólicos venosos o arteriales graves. (5.3)
- Hipertensión y crisis hipertensiva: Controlar la presión sanguínea regularmente. Interrumpir en caso de hipertensión que no pueda controlarse de manera adecuada con una terapia antihipertensiva. Discontinuar CABOMETYX en caso de crisis hipertensiva o de hipertensión grave que no pueda controlarse con una terapia antihipertensiva. (5.4)
- Insuficiencia cardíaca: Realizar seguimiento de los pacientes para identificar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante todo el tratamiento. (5.5)
- Diarrea: Puede ser grave. Interrumpir CABOMETYX hasta que la diarrea desaparezca o disminuya a ≤ grado 1; reanudar su administración en una dosis reducida. Recomendar tratamientos estándar contra la diarrea. (5.6)
- Eritrodisestesia palmoplantar (PPE, por sus siglas en inglés): Interrumpir el tratamiento con CABOMETYX hasta que la PPE desaparezca o disminuya a grado 1. (5.7)
- Hepatotoxicidad: Cuando se usa en combinación con nivolumab pueden ocurrir frecuencias de elevación de las transaminasas ALT y AST de grados 3 y 4 mayores que con CABOMETYX solo. Controlar las enzimas hepáticas antes del inicio de tratamiento y de forma periódica a lo largo de este. En caso de hepatotoxicidad grave o con riesgo de muerte, considerar el retiro de CABOMETYX o nivolumab, iniciar una terapia con corticoides o discontinuar de forma permanente la combinación. (5.8)
- Insuficiencia adrenal: Cuando se usa en combinación con nivolumab, puede ocurrir insuficiencia adrenal primaria o secundaria. En el caso de insuficiencia adrenal de grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluido el remplazo hormonal, según se indique clínicamente. Retirar CABOMETYX o nivolumab en función de la gravedad. (5.9)
- Proteinuria: Controlar la proteína en la orina. Interrumpir CABOMETYX hasta que la proteinuria disminuya a ≤ grado 1; reanudar su administración en una dosis reducida. Discontinuar si sobreviene síndrome nefrótico. (5.10)
- Osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés): Retirar CABOMETYX durante por lo menos tres semanas antes de someterse a procedimientos dentales invasivos y en caso de desarrollar ONJ. (5.11)
- Deterioro de la cicatrización de heridas: Retirar CABOMETYX durante al menos tres semanas antes de someterse a una cirugía electiva. No administrar durante, al menos, dos semanas después de someterse a una cirugía mayor y una cicatrización adecuada de la herida. No se ha establecido la seguridad de la continuación de CABOMETYX tras la resolución de complicaciones con la cicatrización de heridas. (5.12)
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR): Discontinuar la administración de CABOMETYX. (5.13)
- Disfunción tiroidea: Controlar la función de la tiroides antes y durante el tratamiento con CABOMETYX. (5.14)
- Hipocalcemia: Retirar CABOMETYX y reanudar en una dosis reducida al recuperarse o discontinuar CABOMETYX de forma permanente según la gravedad. (5.15)
- Toxicidad embriofetal: Puede provocar daño fetal. Informar a las mujeres con posibilidades reproductivas sobre el riesgo potencial del feto y aconsejar el uso de una anticoncepción eficaz. (5.16, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) son:

- Como agente único: diarrea, fatiga, PPE, disminución del apetito, hipertensión, náuseas, vómitos, pérdida de peso, estreñimiento. (6.1)
- En combinación con nivolumab: diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, PPE, estomatitis, erupciones, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Exelixis, Inc. al 1-855-500-3935 o con la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores potentes de CYP3A4: Reducir la dosis de CABOMETYX si la administración combinada no puede evitarse. (2.4, 7.1)
- Inductores potentes o moderados de CYP3A4: Aumentar la dosis de CABOMETYX si la administración combinada no puede evitarse. (2.5, 7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Insuficiencia hepática: Reducir la dosis de CABOMETYX en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Evitarla en pacientes con insuficiencia hepática grave. (2.6, 8.6)
- Lactancia: Recomendar no amamantar. (8.2)
- Uso pediátrico: Monitorear las placas de crecimiento abiertas en pacientes adolescentes. Considerar interrumpir o discontinuar CABOMETYX en caso de anormalidades. (8.4)

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto del paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 12/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: TABLA DE CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO
1.1 Carcinoma de células renales
1.2 Carcinoma hepatocelular
1.3 Cáncer de tiroides diferenciado
1.4 Tumores neuroendocrinos
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Información importante sobre posología y evaluación y pruebas recomendadas antes de iniciar CABOMETYX
2.2 Dosis recomendada
2.3 Cambios de dosis ante reacciones adversas
2.4 Cambios de dosis para la administracion combinada con inhibidores potentes de CYP3A4
2.5 Cambios de dosis para la administracion combinada con inductores potentes o moderados de CYP3A4
2.6 Cambios de dosis para pacientes con insuficiencia hepatica
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Hemorragia
5.2 Perforaciones y fístulas
5.3 Eventos tromboembólicos
5.4 Hipertensión y crisis hipertensiva
5.5 Insuficiencia cardíaca
5.6 Diarrea
5.7 Eritrodisestesia palmoplantar
5.8 Hepatotoxicidad
5.9 Insuficiencia adrenal
5.10 Proteinuria
5.11 Osteonecrosis mandibular
5.12 Deterioro de la cicatrización de heridas
5.13 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
5.14 Disfunción tiroidea
5.15 Hipocalcemia
5.16 Toxicidad embriofetal
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia posterior a la comercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Efectos de otros fármacos sobre CABOMETYX
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Insuficiencia hepática
8.7 Insuficiencia renal
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinamia
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Carcinoma de células renales
14.2 Carcinoma hepatocelular
14.3 Cáncer de tiroides diferenciado
14.4 Tumores neuroendocrinos
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

***No se enumeran las secciones o subsecciones que se omiten en la información de prescripción completa.**

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Carcinoma de células renales

CABOMETYX está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales en etapa avanzada (CCR).

En combinación con nivolumab, CABOMETYX está indicado como tratamiento de primera línea para pacientes con CCR en etapa avanzada.

1.2 Carcinoma hepatocelular

CABOMETYX está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) tratados previamente con sorafenib.

1.3 Cáncer de tiroides diferenciado

CABOMETYX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con cáncer de tiroides diferenciado (DTC) avanzado localmente o metastásico, que haya progresado después de una terapia previa dirigida a VEGFR y que son refractarios a la terapia con yodo radioactivo o no reúnen los requisitos para dicha terapia.

1.4 Tumores neuroendocrinos

CABOMETYX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, irresecables, localmente avanzados o metastásicos, que hayan recibido tratamiento previo.

CABOMETYX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con tumores neuroendocrinos extrapancreáticos (epNET) bien diferenciados, irresecables, localmente avanzados o metastásicos, que hayan recibido tratamiento previo.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre posología y evaluación y pruebas recomendadas antes de iniciar CABOMETYX

- No remplazar las tabletas de CABOMETYX por cápsulas de cabozantinib.
- Suspender el tratamiento con CABOMETYX tres semanas antes de una cirugía programada, incluida la cirugía dental, para reducir el riesgo de hemorragia. No administrar CABOMETYX durante al menos dos semanas después de someterse a una cirugía mayor y hasta una cicatrización adecuada de la herida *[ver Advertencias y precauciones (5.1, 5.11, 5.12)]*.

2.2 Dosis recomendada

- Administrar CABOMETYX con el estómago vacío al menos una hora antes o al menos dos horas después de las comidas *[ver Farmacología clínica (12.3)]*.
- Tragar las tabletas de CABOMETYX enteras. No triturarlas, masticarlas, ni partirlas.
- No tomar una dosis olvidada dentro de las 12 horas de la dosis siguiente.
- Modificar la dosis de CABOMETYX en pacientes que tomen medicamentos conocidos por inducir de manera moderada o potente el CYP3A4, o por inhibirlo de manera potente, así como en pacientes con insuficiencia hepática moderada *[ver Posología y administración (2.4, 2.5, 2.6)]*.

Las dosis recomendadas de CABOMETYX se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada para CABOMETYX

Indicación	Dosis recomendada	Duración
Carcinoma de células renales	Agente único 60 mg por vía oral una vez al día	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable
	Terapia combinada 40 mg por vía oral una vez al día en combinación con: • Nivolumab 240 mg cada dos semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) 0 • Nivolumab 480 mg cada cuatro semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) 0 • Nivolumab 600 mg y 10,000 unidades de hialuronidasa administrados por vía subcutánea durante aproximadamente 3 a 5 minutos cada dos semanas 0 • Nivolumab 1,200 mg y 20,000 unidades de hialuronidasa administrados por vía subcutánea durante aproximadamente 3 a 5 minutos cada cuatro semanas	CABOMETYX Hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable Nivolumab O nivolumab y hialuronidasa Hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable durante hasta dos años
Carcinoma hepatocelular	60 mg por vía oral una vez al día	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable
Cáncer de tiroides diferenciado y tumores neuroendocrinos	Pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con un peso corporal mayor o igual a 40 kg: 60 mg por vía oral una vez al día Pacientes pediátricos a partir de los 12 años con un peso corporal inferior a 40 kg: 40 mg por vía oral una vez al día.	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable

2.3 Cambios de dosis ante reacciones adversas

Retirar CABOMETYX en caso de:

- Reacciones adversas intolerables de grado 2
- Reacciones adversas de grados 2 o 4
- Osteonecrosis mandibular

Ante la desaparición o la mejora (es decir, el retorno al inicio o la resolución a grado 1) de una reacción adversa, reducir la dosis de la siguiente manera:

Tabla 2: Reducciones de dosis recomendadas ante reacciones adversas con CABOMETYX

Dosis recomendada	Primera reducción de la dosis a	Segunda reducción de la dosis a
CABOMETYX 60 mg diarios en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con un peso corporal mayor o igual a 40 kg	40 mg diarios	20 mg diarios*
CABOMETYX 40 mg al día en pacientes pediátricos a partir de los 12 años con un peso corporal inferior a 40 kg.	20 mg diarios	20 mg cada día por medio*
CABOMETYX 40 mg diarios en combinación con nivolumab	20 mg diarios	20 mg cada día por medio*

* Si anteriormente se recibió una dosis más baja, reanudar la misma dosis. Si la dosis más baja no se tolera, discontinuar CABOMETYX.

Tabla 3: Cambios de dosis recomendadas ante reacciones adversas con CABOMETYX

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis de CABOMETYX
Hemorragia *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*	Grados 3 o 4	• Discontinuar la administración de CABOMETYX de forma permanente
Perforaciones y fístulas *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*	Cualquier grado de perforación gastrointestinal o Fístula de grado 4	• Discontinuar la administración de CABOMETYX de forma permanente
Eventos tromboembólicos *[ver Advertencias y precauciones (5.3)]*	Cualquier grado de infarto de miocardio agudo o Infarto cerebral de grado 2 o superior o Eventos tromboembólicos arteriales de grados 3 o 4, o Eventos tromboembólicos venosos de grado 4	• Discontinuar la administración de CABOMETYX de forma permanente
Hipertensión y crisis hipertensiva *[ver Advertencias y precauciones (5.4)]*	Grado 3	• Retirar CABOMETYX hasta que se controle adecuadamente la hipertensión a ≤ grado 2 • Reanudar su administración en una dosis reducida • Discontinuar CABOMETYX de forma permanente en el caso de una hipertensión que no puede controlarse
	Grado 4	• Discontinuar la administración de CABOMETYX de forma permanente
Diarrea *[ver Advertencias y precauciones (5.6)]*	Grado 2, grado 3 o grado 4	• Retirar CABOMETYX hasta ≤ grado 1 • Reanudar su administración en una dosis reducida
Eritrodisestesia palmoplantar *[ver Advertencias y precauciones (5.7)]*	Grados 2 o 3 intolerable	• Retirar CABOMETYX hasta ≤ grado 1 • Reanudar su administración en una dosis reducida
Proteinuria *[ver Advertencias y precauciones (5.10)]*	Grados 2 o 3	• Retirar CABOMETYX hasta que la proteinuria se mejore a ≤ grado 1 • Reanudar su administración en una dosis reducida • Discontinuar la administración de CABOMETYX de forma permanente si sobreviene síndrome nefrótico
Osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) *[ver Advertencias y precauciones (5.11)]*	Cualquier grado	• Retirar CABOMETYX ante el desarrollo de ONJ hasta su resolución completa • Reanudar su administración en una dosis reducida
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible *[ver Advertencias y precauciones (5.13)]*	Cualquier grado	• Discontinuar la administración de CABOMETYX de forma permanente
Otras reacciones adversas *[ver Reacciones adversas (6.1)]*	Grado 2 intolerable, o grado 3, o grado 4	• Retirar CABOMETYX hasta que se mejore a la medición inicial o a ≤ grado 1 • Reanudar su administración en una dosis reducida o discontinuar de forma permanente según la gravedad

* Gradación conforme a los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE, versión 5.0)

La siguiente tabla representa las modificaciones de las dosis del fármaco administrado en combinación, que difieren de las descritas más arriba para CABOMETYX o en la Información de Prescripción Completa:

Tabla 4: Cambios recomendados de dosis específicas ante reacciones adversas hepáticas por combinación

CABOMETYX en combinación con nivolumab	ALT o AST >3 veces el nivel superior normal, pero ≤10 veces el nivel superior normal con bilirrubina total concurrente <2 veces el nivel superior normal	Retirar[a] CABOMETYX y nivolumab hasta que las reacciones adversas regresen[b] a los grados 0 o 1
	ALT o AST >10 veces el nivel superior normal o >3 veces el nivel superior normal con bilirrubina total concurrente ≥2 veces el nivel superior normal	Discontinuar de manera permanente tanto CABOMETYX como nivolumab

[a] Considerar la terapia con corticoides para las reacciones adversas hepáticas si CABOMETYX se retira o discontinúa cuando se administra en combinación con nivolumab.
[b] Tras la recuperación, se puede pensar en volver a probar con uno o ambos CABOMETYX y nivolumab. Si se vuelve a probar con nivolumab con o sin CABOMETYX, consultar la Información de prescripción de nivolumab.

Cuando se administra CABOMETYX junto con nivolumab para el tratamiento de CCR en etapa avanzada, consultar la información de prescripción de nivolumab.

2.4 Cambios de dosis para la administración combinada con inhibidores potentes de CYP3A4

Reducir la dosis diaria de CABOMETYX en 20 mg (por ejemplo, de 60 mg a 40 mg al día, o de 40 mg a 20 mg al día, o de 20 mg al día a 20 mg cada día por medio en pacientes pediátricos a partir de los 12 años con un peso corporal inferior a 40 kg.). Retomar la dosis que se usó antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A4 dos o tres días después de discontinuar el inhibidor potente *[ver Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)]*.

2.5 Cambios de dosis para la administración combinada con inductores potentes o moderados de CYP3A4

Aumentar la dosis diaria de CABOMETYX en 20 mg (por ejemplo, de 60 mg a 80 mg diarios, o de 40 mg a 60 mg diarios), según la tolerancia. Retomar la dosis que se usó antes de iniciar el inductor potente o moderado de CYP3A4 dos o tres días después de discontinuar el inductor. No superar una dosis diaria de 80 mg *[ver Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)]*.

2.6 Cambios de dosis para pacientes con insuficiencia hepática

Reducir la dosis inicial de 60 mg diarios de CABOMETYX a 40 mg por día, o de 40 mg por día a 20 mg por día (en pacientes pediátricos a partir de los 12 años con un peso corporal inferior a 40 kg.) en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B) *[ver Uso en poblaciones específicas (8.6), Farmacología clínica (12.3)]*.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Tabletas:

- 60 mg: amarillas, cubiertas, con forma oval, sin muesca y el grabado "XL" en uno de los lados y "60" en el otro lado.
- 40 mg: amarillas, cubiertas, con forma triangular, sin muesca y el grabado "XL" en uno de los lados y "40" en el otro lado.
- 20 mg: amarillas, cubiertas, redondas, sin muesca y el grabado "XL" en uno de los lados y "20" en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hemorragia

CABOMETYX puede causar hemorragias graves y mortales. No administrar CABOMETYX a pacientes que poseen antecedentes recientes de hemorragias, incluidas hemoptisis, hematemesis o melena.

En estudios de CCR, HCC y DTC, la incidencia de los eventos hemorrágicos de grados 3 a 5 fue del 5% en pacientes tratados con CABOMETYX *[ver Reacciones adversas (6.1)]*.

Retirar CABOMETYX tres semanas antes de una cirugía programada, incluida la cirugía dental, para reducir el riesgo de hemorragia. Discontinuar la administración de CABOMETYX de forma permanente en casos de hemorragia grados 3 o 4 y antes de la cirugía, según la recomendación *[ver Posología y administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.11, 5.12)]*.

5.2 Perforaciones y fístulas

CABOMETYX puede causar perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI).

Las fístulas, incluidos los casos mortales, ocurrieron en un 1% de los pacientes tratados con CABOMETYX *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. Las perforaciones GI, incluidos los casos fatales, ocurrieron en el 1% de los pacientes tratados con CABOMETYX.

Realizar seguimiento de los pacientes para identificar signos y síntomas de fístulas y perforaciones, incluidos abscesos y sepsis. Discontinuar CABOMETYX en pacientes que experimentan una fístula de grado 4 o una perforación gastrointestinal *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.3 Eventos tromboembólicos

CABOMETYX puede causar eventos tromboembólicos arteriales o venosos.

La tromboembolia venosa ocurrió en un 7% (incluida embolia pulmonar, 4%) y la tromboembolia arterial tuvo lugar en un 2% de pacientes tratados con CABOMETYX. En pacientes tratados con CABOMETYX se produjeron eventos trombóticos fatales *[ver Reacciones adversas (6.1)]*.

Discontinuar CABOMETYX en pacientes que desarrollan infarto de miocardio agudo o tromboembolia arterial o venosa grave que requieran intervención médica *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.4 Hipertensión o crisis hipertensiva

CABOMETYX puede causar hipertensión, incluida crisis hipertensiva *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. La hipertensión se reportó en un 37% (16% de grado 3 y <1% de grado 4) en pacientes tratados con CABOMETYX. En CABINET (n=195) *[ver Estudios clínicos (14.4)]*, se reportó hipertensión en el 65% (26% Grado 3) de los pacientes tratados con CABOMETYX.

No iniciar tratamiento con CABOMETYX en pacientes con hipertensión no controlada. Controlar regularmente la presión sanguínea durante el tratamiento con CABOMETYX. Retirar CABOMETYX en el caso de hipertensión que no se controle de forma adecuada con administración médica. Cuando se controle, reanudar CABOMETYX en una dosis reducida *[ver Posología y administración (2.3)]*. Discontinuar CABOMETYX de forma permanente en caso de hipertensión grave que no pueda controlarse con una terapia antihipertensiva o ante una crisis hipertensiva *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.5 Insuficiencia cardíaca

CABOMETYX puede causar insuficiencia cardíaca grave y mortal *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. La insuficiencia cardíaca ocurrió en un 0.5% de los pacientes tratados con CABOMETYX como agente único, incluida la insuficiencia cardíaca mortal en el 0.1% de los pacientes. La mediana del tiempo de aparición de la insuficiencia cardíaca fue de 73 días (rango de 44 a 159 días).

Considere realizar evaluaciones iniciales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Realizar un seguimiento de los pacientes para identificar signos y síntomas de eventos cardiovasculares. Retirar CABOMETYX y reanudarlo con una dosis reducida una vez que haya mejorado, o discontinuar CABOMETYX de forma permanente, según la gravedad *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.6 Diarrea

CABOMETYX puede causar diarrea. La diarrea ocurrió en el 62% de los pacientes tratados con CABOMETYX. La diarrea de grado 3 tuvo lugar en un 10% de pacientes bajo tratamiento con CABOMETYX *[ver Reacciones adversas (6.1)]*.

Controlar y manejar pacientes que usan antidiarreicos según la indicación. Retirar CABOMETYX hasta que haya una mejora a ≤ grado 1; reanudar su administración en una dosis reducida *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.7 Eritrodisestesia palmoplantar

CABOMETYX puede causar eritrodisestesia palmoplantar (PPE, por sus siglas en inglés). La PPE ocurrió en un 45% de los pacientes tratados con CABOMETYX *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. La PPE de grado 3 tuvo lugar en el 13% de los pacientes tratados con CABOMETYX.

Retirar CABOMETYX hasta que haya una mejora al grado 1 y reanudar su administración, en una dosis reducida, en el caso de PPE de grado 2 intolerable o PPE de grado 3 *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.8 Hepatotoxicidad

CABOMETYX en combinación con nivolumab puede ocasionar toxicidad hepática con frecuencias mayores de grados 3 y 4 y elevaciones de ALT y AST en comparación con CABOMETYX solo.

Controlar las enzimas hepáticas antes del inicio de tratamiento y de forma periódica a lo largo de este. Controlar con mayor frecuencia las enzimas hepáticas en comparación con los fármacos que se administran como agentes únicos. En el caso de enzimas hepáticas elevadas, interrumpir CABOMETYX y nivolumab, y considerar la administración de corticoides *[ver Posología y administración (2.3)]*.

Con la combinación de CABOMETYX y nivolumab, la elevación de ALT o de AST de grados 3 y 4 se observó en el 11% de los pacientes *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. Se reportó ALT o AST >3 veces el nivel superior normal (grado ≥2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticoides sistémicos. Las transaminasas ALT o AST volvieron a los grados 0 y 1 en 74 pacientes (89%). En 44 pacientes con incremento de ALT o AST de grado ≥2 que volvieron a recibir ya sea CABOMETYX (n=9) o nivolumab (n=11) como agente único, o ambos (n=24), se observó recurrencia del incremento de ALT o AST de grado ≥2 en 2 pacientes que recibieron CABOMETYX, en 2 pacientes que recibieron nivolumab y en 7 pacientes que recibieron tanto CABOMETYX como nivolumab.

Retirar y luego reanudar CABOMETYX en una dosis reducida en función de la gravedad *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.9 Insuficiencia adrenal

CABOMETYX en combinación con nivolumab puede causar insuficiencia adrenal primaria o secundaria.

La insuficiencia adrenal ocurrió en el 4,7% (15/320) de pacientes tratados con la combinación de CABOMETYX y nivolumab, incluidas reacciones adversas de grado 3 (2,2%) y grado 2 (1,9%) *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. La insuficiencia adrenal resultó en la discontinuación permanente de CABOMETYX y nivolumab en un 0,9% de pacientes y el retiro de CABOMETYX y nivolumab en un 2,8% de pacientes con CCR.

Alrededor del 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia adrenal recibió terapia de remplazo hormonal, incluidos corticoides sistémicos. La insuficiencia adrenal se resolvió en un 27% (n=4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes a los cuales se les retiró CABOMETYX con nivolumab debido a insuficiencia adrenal, 6 retomaron el tratamiento tras la mejora de los síntomas; de estos, todos (n=6) recibieron terapia de remplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de insuficiencia adrenal.

En el caso de insuficiencia adrenal de grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluido el remplazo hormonal, según se indique clínicamente. Retirar CABOMETYX o nivolumab y reanudar CABOMETYX en una dosis reducida en función de la gravedad *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.10 Proteinuria

CABOMETYX puede causar proteinuria.

Se observó proteinuria en un 8% de los pacientes bajo tratamiento con CABOMETYX *[ver Reacciones adversas (6.1)]*.

Controlar regularmente la proteína en la orina durante al tratamiento con CABOMETYX. En proteinuria de grados 2 o 3, retirar CABOMETYX hasta que haya una mejora a proteinuria de ≤ grado 1; reanudar su administración en una dosis reducida. Discontinuar CABOMETYX en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.11 Osteonecrosis mandibular

CABOMETYX puede causar osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés).

La ONJ ocurrió en <1% de los pacientes tratados con CABOMETYX *[ver Reacciones adversas (6.1)]*.

La ONJ puede manifestarse con dolor en la mandíbula, osteomielitis, osteítis, erosión de los huesos, infección de los dientes o periodontal, dolor en los dientes, ulceración o erosión gingival, dolor mandibular persistente o sanación lenta de la boca o de la mandíbula después de una cirugía dental. Realizar un examen bucal antes de iniciar CABOMETYX y periódicamente durante el tratamiento. Informar a los pacientes acerca de las buenas prácticas de higiene bucal. Retirar CABOMETYX durante por lo menos tres semanas antes de someterse a una cirugía dental o a procedimientos dentales invasivos programados, de ser posible. Retirar CABOMETYX ante el desarrollo de ONJ hasta su resolución completa; reanudar su administración en una dosis reducida *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.12 Deterioro de la cicatrización de heridas

CABOMETYX puede causar deterioro de la cicatrización de heridas *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. Retirar CABOMETYX durante, por lo menos, tres semanas antes de una cirugía electiva *[ver Posología y administración (2.1)]*. No administrar CABOMETYX durante, al menos, dos semanas después de someterse a una cirugía mayor y hasta una cicatrización adecuada de la herida. No se ha establecido la seguridad de la continuación de CABOMETYX tras la resolución de complicaciones con la cicatrización de heridas *[ver Posología y administración (2.1, 2.3)]*.

5.13 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

CABOMETYX puede causar el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un síndrome de edema vasogénico subcortical, diagnosticado mediante hallazgos característicos en las imágenes de resonancia magnética. Realizar una evaluación de detección de SLPR en cualquier paciente que presente convulsiones, dolor de cabeza, perturbaciones visuales, confusión o alteración de la función mental. Discontinuar CABOMETYX en pacientes que desarrollan SLPR *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.14 Disfunción tiroidea

CABOMETYX puede causar disfunción tiroidea, principalmente hipotiroidismo. La disfunción tiroidea ocurrió en un 19% de pacientes tratados con CABOMETYX, incluido el grado 3 en el 0,4% de pacientes *[ver Reacciones adversas (6.1)]*.

Evaluar a los pacientes para detectar signos de disfunción tiroidea antes de iniciar la administración de CABOMETYX y controlar los signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con CABOMETYX. Las pruebas de función tiroidea y el manejo de la disfunción deben realizarse según se indique clínicamente *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.15 Hipocalcemia

CABOMETYX puede causar hipocalcemia. La hipocalcemia ocurrió en un 13% de los pacientes tratados con CABOMETYX, incluido el grado 3 en un 2% y el grado 4 en un 1% de los pacientes *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. No se recogieron datos de anormalidades de laboratorio en CABOSUN y CABINET.

En COSMIC-311 (n=125) *[ver Estudios clínicos (14.3)]*, la hipocalcemia ocurrió en un 36% de los pacientes tratados con CABOMETYX, incluido el grado 3 en un 6% y el grado 4 en un 3% de los pacientes.

Controlar los niveles de calcio en sangre y remplazar el calcio según sea necesario durante el tratamiento. Retirar y reanudar su administración en dosis reducida al recuperarse o discontinuar CABOMETYX de manera permanente según la gravedad *[ver Posología y administración (2.3)]*.

5.16 Toxicidad embriofetal

Según datos de estudios con animales y sus mecanismos de acción, CABOMETYX puede causar daño fetal cuando se administra a una embarazada. La administración de cabozantinib a hembras preñadas durante la organogénesis derivó en letalidad embrionaria en exposiciones menores a las que ocurren clínicamente con la dosis recomendada, así como mayores incidencias de variaciones esqueléticas en ratas y variaciones viscerales y malformaciones en conejos.

Informar a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con CABOMETYX y durante cuatro meses después de la última dosis *[ver Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3), Farmacología clínica (12.1)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas de importancia clínica se explican en otras partes del prospecto:

- Hemorragia *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Perforaciones y fístulas *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Eventos tromboembólicos *[ver Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Hipertensión y crisis hipertensiva *[ver Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Insuficiencia cardíaca *[ver Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Diarrea *[ver Advertencias y precauciones (5.6)]*
- Eritrodisestesia palmoplantar *[ver Advertencias y precauciones (5.7)]*
- Hepatotoxicidad *[ver Advertencias y precauciones (5.8)]*
- Insuficiencia adrenal *[ver Advertencias y precauciones (5.9)]*
- Proteinuria *[ver Advertencias y precauciones (5.10)]*
- Osteonecrosis mandibular *[ver Advertencias y precauciones (5.11)]*
- Deterioro de la cicatrización de heridas *[ver Advertencias y precauciones (5.12)]*
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible *[ver Advertencias y precauciones (5.13)]*
- Disfunción tiroidea *[ver Advertencias y precauciones (5.14)]*
- Hipocalcemia *[ver Advertencias y precauciones (5.15)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas de un fármaco que se observan en ellos no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos descritos en la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y más abajo reflejan la exposición a CABOMETYX como agente único a una dosis de 60 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable en 409 pacientes con CCR que participaron en ensayos aleatorizados y controlados con tratamiento activo (CABOSUN, METEOR), 467 pacientes con HCC en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo (CELESTIAL), 125 pacientes con DTC en un ensayo aleatorizado controlado con placebo (COSMIC-311),195 pacientes con pNET o epNET en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo (CABINET), y a una dosis de 40 mg de CABOMETYX en combinación con 240 mg/m² de nivolumab cada dos semanas en 320 pacientes con CCR que participaron en un ensayo aleatorizado y controlado con tratamiento activo (CHECKMATE-9ER).

Carcinoma de células renales

METEOR

La seguridad de CABOMETYX se evaluó en un ensayo METEOR, aleatorizado abierto, en el cual 331 pacientes con carcinoma de células renales en etapa avanzada recibieron CABOMETYX 60 mg una vez al día y 322 pacientes recibieron everolimus 10 mg una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. Los pacientes de ambos brazos de tratamiento que tenían progresión de la enfermedad podían continuar el tratamiento a discreción del investigador *[ver Ensayos clínicos (14.1)]*. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,6 meses (rango de 0,3 a 20,5) en el caso de pacientes que recibieron CABOMETYX y de 4,4 meses (rango de 0,21 a 18,9) en el caso de pacientes que recibieron everolimus.

Las reacciones adversas observadas en ≥25% de pacientes tratados con CABOMETYX, en orden de frecuencia decreciente, fueron diarrea, fatiga, náuseas, disminución del apetito, eritrodisestesia palmoplantar (PPE), hipertensión, vómitos, disminución de peso y estreñimiento. Las reacciones adversas de grados 3 y 4 y las anormalidades de laboratorio que ocurrieron en ≥5% de los pacientes fueron hipertensión, diarrea, fatiga, PPE, hiponatremia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, linfopenia, anemia, hipocalemia y aumento de GGT.

La dosis se redujo en un 60% de los pacientes que recibieron CABOMETYX y un 24% de los que recibieron everolimus. Un 20% de los pacientes recibió CABOMETYX 20 mg una vez al día, en la dosis más baja. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la disminución de la dosis en pacientes tratados con CABOMETYX fueron diarrea, PPE, fatiga e hipertensión. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de la dosis ocurrieron en un 70% de los pacientes que recibieron CABOMETYX y en un 59% de los pacientes administrados con everolimus. Las reacciones adversas ocasionaron la interrupción del tratamiento durante el ensayo en un 10% de pacientes que recibieron CABOMETYX y en 10% que recibieron everolimus. Las reacciones adversas más frecuentes que resultaron en la discontinuación permanente en pacientes tratados con CABOMETYX fueron disminución del apetito (2%) y fatiga (1%).

Tabla 5: Reacciones adversas ocurridas en ≥10% de pacientes que recibieron CABOMETYX en METEOR

Reacción adversa	CABOMETYX (n=331)[1] Todos los grados[2]	CABOMETYX (n=331)[1] Grados 3 a 4	Everolimus (n=322) Todos los grados[2]	Everolimus (n=322) Grados 3 a 4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Gastrointestinales				
Diarrea	74	11	28	2
Náuseas	50	4	28	<1
Vómitos	32	2	14	<1
Estomatitis	22	2	24	2
Estreñimiento	25	<1	19	<1
Dolor abdominal[3]	23	4	13	2
Dispepsia	12	<1	5	0
Aspectos generales				
Fatiga	56	9	47	7
Inflamación de la mucosa	19	<1	23	3
Astenia	19	4	16	2
Metabólicas y nutricionales				
Disminución del apetito	46	3	34	<1
Cutáneas y del tejido subcutáneo				
Eritrodisestesia palmoplantar	42	8	6	<1
Erupciones[4]	23	<1	43	<1
Sequedad de piel	11	0	10	0
Vasculares				
Hipertensión[5]	39	16	8	3
Investigaciones				
Pérdida de peso	31	2	12	0
Sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	9	0
Dolor de cabeza	11	<1	12	<1
Mareos	11	0	7	0
Endócrinas				
Hipotiroidismo	21	0	<1	<1
Respiratorias, torácicas y mediastinales				
Disfonía	20	<1	4	0
Disnea	19	3	29	4
Tos	18	<1	33	<1
Sanguíneas y linfáticas				
Anemia	17	5	38	16
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor en las extremidades	14	1	8	<1
Espasmos musculares	13	0	5	0
Artralgia	11	<1	14	1
Renales y urinarias				
Proteinuria	12	2	9	<1

[1] Un sujeto aleatorizado para everolimus recibió cabozantinib.
[2] Criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 4.0.
[3] Incluye los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal en la parte superior y dolor abdominal en la parte inferior.
[4] Incluye los siguientes términos: erupciones, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, erupción genital, erupción intermitente en las piernas, erupción en el escroto y el pene, erupción máculo papular, erupción prurítica, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme.
[5] Incluye los siguientes términos: hipertensión, aumento de la presión arterial, crisis hipertensiva, fluctuación de la presión arterial.

Otras reacciones adversas de importancia clínica (de todos los grados) que se reportaron en <10% de los pacientes tratados con CABOMETYX fueron complicaciones con heridas (2%), insuficiencia cardíaca (<1%), convulsiones (<1%), pancreatitis (<1%), osteonecrosis mandibular (<1%) y hepatitis colestásica (<1%).

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio ocurridas en ≥25% de pacientes que recibieron CABOMETYX en METEOR

Anormalidad de laboratorio	CABOMETYX (n=331) Todos los grados	CABOMETYX (n=331) Grados 3 a 4	Everolimus (n=322) Todos los grados	Everolimus (n=322) Grados 3 a 4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Químicas				
AST elevada	74	3	40	<1
ALT elevada	68	3	32	<1
Creatinina elevada	58	<1	71	0
Triglicéridos elevados	53	4	73	13
Hipofosfatemia	48	8	36	5
Hiperglucemia	37	2	59	8
Hipoalbuminemia	36	2	28	<1
ALP elevada	35	2	29	1
Hipomagnesemia	31	7	4	<1
Hiponatremia	30	8	26	6
GGT elevada	27	5	43	9
Hematológicas				
Leucopenia	35	<1	31	<1
Neutropenia	31	2	17	<1
Anemia[1]	31	4	71	17
Linfopenia	25	7	39	12
Trombocitopenia	25	<1	27	<1

ALP, fosfatasa alcalina; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGT, gamma-glutamil transferasa.
CTCAE del NCI, versión 4.0.
[1] Según las anormalidades de laboratorio.

CABOSUN

La seguridad de CABOMETYX se evaluó en CABOSUN, un ensayo aleatorizado abierto en pacientes con carcinoma de células renales de etapa avanzada, en el cual 78 pacientes recibieron CABOMETYX 60 mg una vez al día y 72 recibieron sunitinib 50 mg una vez al día (4 semanas de tratamiento, seguidas de 2 semanas sin tratamiento), hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable *[ver Estudios clínicos (14.1)]*. La mediana de la duración del tratamiento fue de 6,5 meses (rango de 0,2 a 28,7) en el caso de pacientes que recibieron CABOMETYX y de 3,1 meses (rango de 0,2 a 25,5) en el caso de pacientes que recibieron sunitinib.

Dentro de los 30 días de tratamiento, hubo cuatro muertes de pacientes tratados con CABOMETYX y seis muertes de pacientes tratados con sunitinib. De los cuatro pacientes tratados con CABOMETYX, dos murieron debido a una perforación gastrointestinal, uno tuvo una falla renal aguda y uno murió debido a un deterioro clínico. Las reacciones adversas de todos los grados 3 a 4 se recogieron en toda la población de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes de grados 3 a 4 (≥5%) en los pacientes tratados con CABOMETYX fueron hipertensión, diarrea, hiponatremia, hipofosfatemia, PPE, fatiga, ALT elevada, disminución del apetito, estomatitis, dolor, hipotensión y síncope.

La mediana de la dosis diaria promedio fue de 50,3 mg en el caso de CABOMETYX y de 44,7 mg en sunitinib (sin incluir los días programados en que no se administró dosis de sunitinib). La dosis se redujo en 46% de los pacientes que recibieron CABOMETYX y en 35% de los que recibieron sunitinib. La dosis se mantuvo en 73% de los pacientes que recibieron CABOMETYX y en 71% de los que recibieron sunitinib. Según la disposición de los pacientes, un 21% de los que recibieron CABOMETYX y un 22% de los que recibieron sunitinib discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa.

Tabla 7: Reacciones adversas de grados 3 a 4 ocurridas en ≥1% de pacientes que recibieron CABOMETYX en CABOSUN

Reacción adversa	CABOMETYX (n = 78) Grados 3 a 4[1]	Sunitinib (n = 72) Grados 3 a 4[1]
	Porcentaje (%) de pacientes	
Pacientes con alguna reacción adversa de grados 3 a 4	68	65
Gastrointestinales		
Diarrea	10	11
Estomatitis	5	6
Náuseas	3	4
Vómitos	1	3
Estreñimiento	1	0
Aspectos generales		
Fatiga	6	17
Dolor	5	0
Metabólicas y nutricionales		
Hiponatremia[2]	9	8
Hipofosfatemia[2]	9	7
Disminución del apetito	5	1
Deshidratación	4	1
Hipocalcemia[2]	3	0
Hipomagnesemia[2]	3	0
Hipercalemia[2]	1	3
Cutáneas y del tejido subcutáneo		
Eritrodisestesia palmoplantar	8	4
Úlcera de la piel	3	0
Vasculares		
Hipertensión[3]	28	21
Hipotensión	5	1
Angiopatía	1	1
Investigaciones		
ALT elevada[2]	5	0
Pérdida de peso	4	0
AST elevada[2]	3	3
Aumento de creatinina en sangre[2]	3	3
Linfopenia[2]	1	6
Trombocitopenia[2]	1	11
Sistema nervioso		
Síncope	5	0
Respiratorias, torácicas y mediastinales		
Disnea	1	6
Disfonía	1	0
Sanguíneas y linfáticas		
Anemia	1	3
Psiquiátricas		
Depresión	4	0
Estado de confusión	1	1
Infecciones		
Infección pulmonar	4	0
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	4	0
Dolor de huesos	3	1
Dolor en las extremidades	3	0
Artralgia	1	0
Renales y urinarias		
Falla renal aguda	4	1
Proteinuria	3	1

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa
[1] CTCAE del NCI, versión 4.0.
[2] Las anormalidades de laboratorio se reportan como reacciones adversas y no se fundan en cambios en los valores del laboratorio.
[3] Incluye el término hipertensión.

CHECKMATE-9ER

La seguridad de CABOMETYX con nivolumab se evaluó en CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado y abierto de pacientes con CCR en etapa avanzada no tratados previamente *[ver Ensayos clínicos (14.1)]*. Los pacientes recibieron CABOMETYX 40 mg por vía oral, una vez al día, con nivolumab 240 mg durante 30 minutos cada dos semanas (n=320), o sunitinib 50 mg diarios, por vía oral durante cuatro semanas de tratamiento, seguidas de dos semanas sin tratamiento (n=320) *[ver Ensayos clínicos (14.1)]*. CABOMETYX podía interrumpirse o reducirse a 20 mg diarios o 20 mg cada día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0,2 a 27 meses) en pacientes tratados con CABOMETYX y nivolumab. En este ensayo, el 82% de los pacientes del brazo de CABOMETYX y nivolumab se expuso al tratamiento durante más de seis meses y el 60% de los pacientes se expuso al tratamiento durante más de un año.

Se observaron reacciones adversas graves en el 48% de los pacientes que recibió CABOMETYX y nivolumab. Las reacciones adversas más frecuentes (≥2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. En 3 pacientes (0,9%) se produjeron perforaciones intestinales fatales.

Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación ya sea de CABOMETYX o de nivolumab ocurrieron en el 20% de los pacientes: en 8% con CABOMETYX solamente, en 7% con nivolumab solamente y en 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa observada al mismo tiempo. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción o reducción de CABOMETYX o de nivolumab ocurrieron en el 83% de los pacientes: en 46% con CABOMETYX solamente, en 3% con nivolumab solamente y en 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa observada al mismo tiempo, y en 6% con ambos fármacos de manera secuencial.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en ≥20% de los pacientes tratados con CABOMETYX y nivolumab fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, PPE, estomatitis, erupciones, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Tabla 8: Reacciones adversas en >15% de pacientes que recibieron CABOMETYX y Nivolumab, en CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	CABOMETYX y Nivolumab (n=320) Grados 1 a 4	CABOMETYX y Nivolumab (n=320) Grados 3 a 4	Sunitinib (n=320) Grados 1 a 4	Sunitinib (n=320) Grados 3 a 4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Gastrointestinales				
Diarrea	64	7	47	4,4
Náuseas	27	0,6	31	0,3
Dolor abdominal[a]	22	1,9	15	0,3
Vómitos	17	1,9	21	0,3
Dispepsia[b]	15	0	22	0,3
Aspectos generales				
Fatiga[c]	51	8	50	8
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad[d]	44	11	26	5
Cutáneas y del tejido subcutáneo				
Eritrodisestesia palmoplantar	40	8	41	8
Estomatitis[e]	37	3,4	46	4,4
Erupciones[f]	36	3,1	14	0
Prurito	19	0,3	4,4	0
Vasculares				
Hipertensión[g]	36	13	39	14
Endócrinas				
Hipotiroidismo[h]	34	0,3	30	0,3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético[i]	33	3,8	29	3,1
Artralgia	18	0,3	9	0,3
Metabólicas y nutricionales				
Disminución del apetito	28	1,9	20	1,3
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	22	0
Dolor de cabeza	16	0	12	0,6
Respiratorias, torácicas y mediastinales				
Tos[j]	20	0,3	17	0
Disfonía	17	0,3	3,4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior[k]	20	0,3	8	0,3

Datos de toxicidad según el CTCAE del NCI, versión 4.
[a] Incluye malestar abdominal, dolor abdominal en la parte inferior, dolor abdominal en la parte superior.
[b] Incluye trastorno de reflujo gastroesofágico.
[c] Incluye astenia.
[d] Incluye hepatotoxicidad, ALT elevada, AST elevada, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por fármacos, aumento de las enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, prueba de función hepática alta, prueba de función hepática anormal, aumento de transaminasas, insuficiencia hepática.
[e] Incluye inflamación de la mucosa, úlceras aftosas y ulceración de la boca.
[f] Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculo papular, erupción papular, erupción prurítica.
[g] Incluye presión sanguínea elevada, presión sanguínea sistólica elevada.
[h] Incluye hipertiroidismo primario.
[i] Incluye dolor de espalda, dolor de huesos, dolor del pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor espinal.
[j] Incluye tos productiva.
[k] Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis.

Tabla 9: Empeoramiento de los valores de laboratorio con respecto al inicio[a] en >20% de los pacientes que reciben CABOMETYX y Nivolumab, en CHECKMATE-9ER

Anormalidad de laboratorio	CABOMETYX y Nivolumab Grados 1 a 4	CABOMETYX y Nivolumab Grados 3 a 4	Sunitinib Grados 1 a 4	Sunitinib Grados 3 a 4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Químicas				
ALT elevada	79	9,8	39	3,5
AST elevada	77	7,9	57	2,6
Hipofosfatemia	69	28	48	10
Hipocalcemia	54	1,9	24	0,6
Hipomagnesemia	47	1,3	25	0,3
Hiperglucemia	44	3,5	44	1,7
Hiponatremia	43	11	36	12
Lipasa elevada	41	14	38	13
Amilasa elevada	41	10	28	6
Fosfatasa alcalina elevada	41	2,8	37	1,6
Creatinina elevada	39	1,3	42	0,6
Hipercalemia	35	4,7	27	1
Hipoglicemia	26	0,8	14	0,4
Hematológicas				
Linfopenia	42	6,6	45	10
Trombocitopenia	41	0,3	70	9,7
Anemia	37	2,5	61	4,8
Leucopenia	37	0,3	66	5,1
Neutropenia	35	3,2	67	12

[a] La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición inicial y, por lo menos, una medición de laboratorio en ensayo disponible: Grupo CABOMETYX y nivolumab (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma hepatocelular

La seguridad de CABOMETYX se evaluó en CELESTIAL, un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo en el cual 704 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado recibieron de manera aleatoria CABOMETYX 60 mg o placebo (n=237) por vía oral, una vez al día (n=467), hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable *[ver Ensayos clínicos (14.2)]*. La mediana de la duración del tratamiento fue de 3,8 meses (rango de 0,1 a 37,3) en el caso de pacientes que recibieron CABOMETYX y de 2,0 meses (rango de 0,0 a 27,2) en el caso de pacientes que recibieron placebo. La población expuesta a CABOMETYX era 81% hombres, 56% blancos y una mediana de edad de 64 años.

Se produjeron reacciones adversas en ≥25% de los pacientes tratados con CABOMETYX que, en frecuencia decreciente, fueron diarrea, disminución del apetito, PPE, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos. Las reacciones adversas de grados 3 y 4 ocurridas en ≥5% de los pacientes fueron PPE, hipertensión, fatiga, diarrea, astenia y disminución del apetito. Seis (6) reacciones adversas culminaron en muerte en pacientes que recibieron CABOMETYX (insuficiencia hepática, síndrome hepatorrenal, fístula esofagobronquial, trombosis venosa portal, embolia pulmonar, hemorragia gastrointestinal de la parte superior).

La mediana de la dosis diaria promedio fue de 35,8 mg en el caso de CABOMETYX. La dosis se redujo en 62% de pacientes que recibieron CABOMETYX; 33% de los pacientes requirió una reducción a 20 mg diarios. Las reacciones adversas más frecuentes o las anormalidades de laboratorio que condujeron a una reducción de CABOMETYX fueron PPE, diarrea, fatiga, hipertensión y AST elevada. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de la dosis ocurrieron en un 84% de los pacientes que recibieron CABOMETYX. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación permanente de CABOMETYX ocurrieron en el 16% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación permanente de CABOMETYX fueron PPE (2%), fatiga (2%), disminución del apetito (1%), diarrea (1%) y náuseas (1%).

Tabla 10: Reacciones adversas ocurridas en ≥5% de pacientes tratados con CABOMETYX, en CELESTIAL[1]

Reacción adversa	CABOMETYX (n = 467) Todos los grados[2]	CABOMETYX (n = 467) Grados 3 a 4	Placebo (n = 237) Todos los grados[2]	Placebo (n = 237) Grados 3 a 4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Gastrointestinales				
Diarrea	54	10	19	2
Náuseas	31	2	18	2
Vómitos	26	<1	12	3
Estomatitis	13	2	2	0
Dispepsia	10	0	3	0
Aspectos generales				
Fatiga	45	10	30	4
Astenia	22	7	8	2
Inflamación de la mucosa	14	2	2	<1
Metabólicas y nutricionales				
Disminución del apetito	48	6	18	<1
Cutáneas y del tejido subcutáneo				
Eritrodisestesia palmoplantar	46	17	5	0
Erupciones[3]	21	2	9	<1
Vasculares				
Hipertensión[4]	30	16	6	2
Investigaciones				
Pérdida de peso	17	1	6	0
Sistema nervioso				
Disgeusia	12	0	2	0
Endócrinas				
Hipotiroidismo	8	<1	<1	0
Respiratorias, torácicas y mediastinales				
Disfonía	19	1	2	0
Disnea	12	3	10	<1
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor en las extremidades	9	<1	4	1
Espasmos musculares	8	<1	2	0

[1] Incluye términos con una diferencia entre brazos de ≥5% (todos los grados) o de ≥2% (grados 3 a 4).
[2] CTCAE del NCI, versión 4.0.
[3] Incluye los siguientes términos: erupciones, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo papular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis exfoliativa, dermatitis infectada.
[4] Incluye los siguientes términos: hipertensión, aumento de la presión diastólica, aumento de la presión sanguínea.

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio ocurridas en ≥5% de pacientes tratados con CABOMETYX, en CELESTIAL[1]

Anormalidad de laboratorio	CABOMETYX N=467 Todos los grados	CABOMETYX N=467 Grados 3 a 4	Placebo N=237 Todos los grados	Placebo N=237 Grados 3 a 4
	Porcentaje de pacientes			
Químicas				
LDH elevada	84	9	29	2
ALT elevada	73	12	37	6
AST elevada	73	24	46	19
Hipoalbuminemia	51	1	32	1
ALP elevada	43	8	38	6
Hipofosfatemia	25	9	8	4
Hipocalemia	23	6	6	1
Hipomagnesemia	22	3	3	0
Amilasa elevada	16	2	9	2
Hipocalcemia	8	2	0	0
Hematológicas				
Disminución de plaquetas	54	10	16	1
Neutropenia	43	7	8	1
Aumento de la hemoglobina	8	0	1	0

[1] Incluye anormalidades de laboratorio con una diferencia entre brazos de ≥5% (todos los grados) o de ≥2% (grados 3 a 4).
ALP, fosfatasa alcalina; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; LDH, deshidrogenasa láctica en sangre

Cáncer de tiroides diferenciado

La seguridad de CABOMETYX se evaluó en COSMIC-311, un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo en el cual 187 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado en etapa avanzada recibieron de manera aleatoria CABOMETYX 60 mg (n=125) o placebo (n=62) por vía oral, una vez al día, con atención de apoyo hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable *[ver Ensayos clínicos (14.3)]*. Al momento del análisis principal de eficacia, la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,4 meses (rango de 0,0 a 15,7) en el caso de pacientes que recibieron CABOMETYX y de 2,3 meses (rango de 0,3 a 11,6) en el caso de pacientes que recibieron placebo. La mediana de edad era de 66 años (rango de 32 a 85 años); 55% eran mujeres, 70% blancos, 18% asiáticos, 2% negros, 2% indígenas estadounidenses o nativos de Alaska y 63% recibieron previamente lenvatinib.

Se produjeron reacciones adversas en ≥25% de los pacientes tratados con CABOMETYX que, en frecuencia decreciente, fueron diarrea, PPE, fatiga, hipertensión y estomatitis. Las reacciones adversas de grados 3 y 4 ocurridas en ≥5% de los pacientes fueron PPE, hipertensión, fatiga, diarrea y estomatitis. Se observaron reacciones adversas graves en el 34% de los pacientes que recibió CABOMETYX. Las reacciones adversas graves en ≥2% fueron diarrea, efusión pleural, embolia pulmonar y disnea. Las reacciones adversas fatales ocurrieron en un 1,6% de los pacientes en el brazo CABOMETYX, incluida hemorragia arterial (0,8%) y embolia pulmonar (0,8%).

La mediana de la dosis diaria promedio fue de 42,0 mg en el caso de CABOMETYX. La dosis se redujo en 56% de pacientes que recibieron CABOMETYX; un 22% de los pacientes requirió una segunda reducción de dosis. Las reacciones adversas más frecuentes (≥5%) que llevaron a una reducción de la dosis de CABOMETYX fueron PPE, diarrea, fatiga, proteinuria y disminución del apetito. Se interrumpieron dosis en un 72% de los pacientes que recibieron CABOMETYX. Las reacciones adversas que requirieron una interrupción de la dosis en ≥5% de los pacientes fueron PPE, diarrea, disnea, hipertensión, disminución del apetito y proteinuria. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación permanente de CABOMETYX ocurrieron en el 5% de los pacientes.

Tabla 12: Reacciones adversas ocurridas en ≥5% de pacientes tratados con CABOMETYX en COSMIC-311[1]

Reacción adversa	CABOMETYX (N=125) Todos los grados[2]	CABOMETYX (N=125) Grados 3 a 4	Placebo (N=62) Todos los grados[2]	Placebo (N=62) Grados 3 a 4
	Porcentaje de pacientes			
Gastrointestinales				
Diarrea	51	7	3	0
Náuseas	24	3	2	0
Vómitos	14	1	8	0
Estomatitis[3]	26	5	3	0
Sequedad bucal	10	1	2	0
Aspectos generales				
Fatiga[4]	42	10	23	0
Metabólicas y nutricionales				
Disminución del apetito	23	3	16	0
Cutáneas y del tejido subcutáneo				
Eritrodisestesia palmoplantar	46	10	0	0
Vasculares				
Hipertensión[5]	30	10	5	3
Investigaciones				
Pérdida de peso	18	1	5	0
Sistema nervioso				
Disgeusia	10	0	0	0
Dolor de cabeza	10	2	2	0
Respiratorias, torácicas y mediastinales				
Disfonía	10	0	2	0
Embolia pulmonar	5	2	0	0
Renales y urinarias				
Proteinuria	15	1	3	0

[1] Incluye términos que son más frecuentes en el brazo de CABOMETYX y que tienen una diferencia entre brazos de ≥5% (todos los grados) o ≥2% (grados 3 a 4).
[2] CTCAE del NCI, versión 5.0.
[3] Incluye los siguientes términos: inflamación de la mucosa, estomatitis.
[4] Incluye los siguientes términos: fatiga, astenia.
[5] Incluye los siguientes términos: hipertensión, aumento de la presión arterial, crisis hipertensiva.

Tabla 13: Anormalidades de laboratorio ocurridas en ≥10% de pacientes tratados con CABOMETYX en COSMIC-311[1]

Anormalidad de laboratorio	CABOMETYX N=125 Todos los grados	CABOMETYX N=125 Grados 3 o 4	Placebo N=62 Todos los grados	Placebo N=62 Grados 3 o 4
	Porcentaje de pacientes			
Químicas				
LDH elevada[2]	90	10	32	3
Aumento de AST	77	1	18	0
Aumento de ALT	66	2	11	0
Hipocalcemia	36	9	10	2
Aumento de ALP	34	0	15	0
Aumento de GGT	26	2	21	2
Hipomagnesemia	25	2	5	0
Hipoalbuminemia	19	1	7	0
Hipocalemia	18	1	3	0
Hiponatremia	15	0	10	2
Hiperbilirrubinemia	12	0	5	0
Hematológicas				
Disminución de leucocitos	38	2	7	2
Disminución de neutrófilos	31	2	5	2
Disminución de plaquetas	26	0	5	0

[1] Incluye anormalidades de laboratorio que son más frecuentes en el brazo de CABOMETYX y que tienen una diferencia entre brazos de ≥5% (todos los grados) o ≥2% (grados 3 a 4).
[2] Los grados de LDH definidos por los patrocinadores eran los siguientes: Grado 1 (> nivel superior normal a ≤2 × nivel superior normal), grado 2 (>2 ×nivel superior normal a ≤3 × nivel superior normal), grado 3 (>3 × nivel superior normal).
ALP, fosfatasa alcalina; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGT, gamma-glutamil transferasa, LDH, deshidrogenasa láctica en sangre.

Tumores neuroendocrinos

Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET, por sus siglas en inglés)

La seguridad de CABOMETYX se evaluó en pacientes adultos con tumores neuroendocrinos bien diferenciados, irresecables, localmente avanzados o metastásicos, en el ensayo CABINET *[ver Estudios clínicos (14.4)]*. Los pacientes recibieron CABOMETYX 60 mg (n=63) o placebo (n=31) por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. Los pacientes con pNET debían presentar progresión de la enfermedad tras haber recibido al menos una terapia aprobada por la FDA (everolimus, sunitinib o lutecio Lu 177 dotatato), excluyendo los análogos de la somatostatina. La mediana de la duración del tratamiento fue de 8,3 meses (rango: 0,1 a 37,8) para los pacientes que recibieron CABOMETYX y de 2,9 meses (rango: 0,1 a 11,2) para los que recibieron placebo.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron CABOMETYX fue de 60 años (rango de 29 a 79); el 57% eran hombres, el 86% eran blancos, el 6% asiáticos, el 3,2% negros, el 1,6% indígenas estadounidenses o nativos de Alaska, el 1,6% nativos hawaianos u otros isleños del Pacífico y el 3,2% hispanos o latinos.

Se observaron reacciones adversas graves en el 46% de los pacientes que recibieron CABOMETYX. Las reacciones adversas graves observadas en ≥2% de los pacientes incluyeron eventos tromboembólicos (10%), vómitos (6%), sepsis (4,8%), náuseas (4,8%), hipoxia (4,8%), hemorragia (3,2%), dolor abdominal (3,2%), dolor musculoesquelético (3,2%), aumento de bilirrubina en sangre (3,2%), fatiga (3,2%), hipercalemia (3,2%) e hipertensión (3,2%).

El tratamiento con CABOMETYX se discontinuó de forma permanente debido a una reacción adversa en el 19% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación permanente del tratamiento incluyeron eventos tromboembólicos, lesión renal aguda, erupciones, disnea, fístulas, hemorragia, paro cardíaco, dolor musculoesquelético, infección por COVID-19, síndrome de Cushing, neumonía, proteinuria e infarto de miocardio.

La mediana de la dosis diaria promedio fue de 41,4 mg para CABOMETYX. Las dosis de CABOMETYX se interrumpieron debido a una reacción adversa en el 83% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en ≥5% de los pacientes incluyeron erupciones, diarrea, fatiga, eventos tromboembólicos, náuseas, hipertensión, aumento de ALT, aumento de bilirrubina en sangre, dolor musculoesquelético, estomatitis, vómitos y aumento de AST.

Las dosis de CABOMETYX se redujeron debido a una reacción adversa en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis en ≥5% de los pacientes incluyeron erupciones, fatiga, hipertensión y estomatitis.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) en los pacientes tratados con CABOMETYX fueron fatiga, aumento de AST, aumento de ALT, hipertensión, diarrea, erupciones, estomatitis, dolor musculoesquelético, hiperglucemia, náuseas, disminución en el recuento de plaquetas, disgeusia, disminución en el recuento de neutrófilos, dolor abdominal, disminución del apetito, disminución de hemoglobina, mareos, hipofosfatemia, hipotiroidismo, vómitos, aumento de ALP y disminución en el recuento de linfocitos.

La tabla 14 resume las reacciones adversas en pacientes con pNET en CABINET.

Tabla 14: Reacciones adversas (≥15%) en pacientes con pNET que recibieron CABOMETYX en CABINET

Reacción adversa	CABOMETYX (N=63) Todos los grados[1]	CABOMETYX (N=63) Grados 3 o 4	Placebo (N=31) Todos los grados[1]	Placebo (N=31) Grados 3 o 4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Aspectos generales				
Fatiga[2]	79	14	61	6
Vasculares				
Hipertensión[3]	67	25	55	16
Eventos tromboembólicos[4]	19	11	3,2	0
Gastrointestinales				
Diarrea[5]	63	6	23	0
Estomatitis[6]	49	6	10	0
Náuseas	37	8	32	3,2
Dolor abdominal[7]	25	3,2	16	6
Vómitos	25	6	16	0
Dispepsia[8]	16	0	6	0
Cutáneas y del tejido subcutáneo				
Erupciones[9]	57	11	23	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético[10]	41	1,6	19	0
Sistema nervioso				
Disgeusia[11]	30	0	6	0
Mareos[12]	25	0	3,2	0
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo[13]	25	0	3,2	0
Metabólicas y nutricionales				
Disminución del apetito	25	3,2	19	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	19	3,2	10	0
Respiratorias, torácicas y mediastinales				
Disnea[14]	16	0	3,2	0

INFORMACIÓN PARA PACIENTES
CABOMETYX® (Ka-boe-met-iks)
cabozantinib
tabletas

Si su proveedor de atención médica le receta CABOMETYX junto con nivolumab, lea también la Guía de Medicamentos que viene con nivolumab.

¿Qué es CABOMETYX?

CABOMETYX es un medicamento recetado que se usa para tratar:

- A personas con cáncer de riñón (carcinoma de células renales). CABOMETYX se puede utilizar:
  - Como medicamento único para tratar a personas con carcinoma de células renales (CCR) que se ha propagado (CCR avanzado).
  - En combinación con nivolumab cuando el cáncer se ha propagado (CCR avanzado) y el paciente aún no ha recibido tratamiento para tratarlo.
- A personas con cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular) que fueron previamente tratadas con el medicamento sorafenib.
- A adultos y niños a partir de los 12 años que tienen un tipo de cáncer de tiroides denominado cáncer de tiroides diferenciado (DTC) que se haya propagado (avanzado a nivel local o metastásico), **y**
  - que haya progresado después de una terapia previa dirigida a VEGFR **y**
  - su DTC ya no pueda tratarse con yodo radioactivo o no esté en condiciones de recibir tratamiento con yodo radioactivo.
- A adultos y niños a partir de los 12 años con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) o extrapancreáticos (epNET) que han recibido tratamiento previo, no son candidatos para cirugía y la enfermedad haya propagado (avanzado a nivel local o metastásico).

No se sabe si CABOMETYX es seguro y efectivo en los niños menores de 12 años.

Antes de tomar CABOMETYX, informe a su proveedor de atención médica todas las afecciones médicas que tenga, incluida cualquiera de las siguientes:

- ha tenido un problema hepático que no sea cáncer de hígado
- tiene una historia de sangrado reciente, por ejemplo, tos o vómitos con sangre o heces negras (como brea)
- tiene una herida abierta o en proceso de cicatrización
- tiene presión arterial alta
- tiene problemas cardíacos
- tiene bajos niveles de calcio en sangre (hipocalcemia)
- piensa realizarse una cirugía o un procedimiento dental, o se ha realizado una cirugía recientemente. Debe dejar de tomar CABOMETYX al menos 3 semanas antes de cualquier cirugía programada. Ver **"¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de CABOMETYX?"**
- está embarazada o piensa quedar embarazada, CABOMETYX puede hacerle daño a su bebé
  - Si puede quedar embarazada, su proveedor de atención médica revisará su estado antes de comenzar el tratamiento con CABOMETYX.
  - Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis de CABOMETYX.
  - Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que sean adecuados para usted.
  - Si queda embarazada o piensa que lo está, informe a su proveedor de atención médica de inmediato.
- si está amamantando o piensa hacerlo. No se sabe si CABOMETYX pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de CABOMETYX.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos, las vitaminas y los suplementos herbales recetados o de venta libre. CABOMETYX y otros medicamentos determinados podrían afectarse mutuamente y provocar efectos secundarios.

¿Cómo tomo CABOMETYX?

- Tome CABOMETYX siguiendo al pie de la letra la indicación de su proveedor de atención médica.
- **No** tome CABOMETYX con alimentos. Tome CABOMETYX al menos una hora antes o al menos dos horas después de las comidas.
- Trague las tabletas de CABOMETYX enteras.
- **No** triture, mastique ni parta las tabletas de CABOMETYX.
- Si se salteó una dosis y la próxima es en menos de 12 horas, tome la próxima dosis en la hora habitual. No compense la dosis olvidada.

¿Qué debo evitar mientras tomo CABOMETYX?

Evite tomar jugo de pomelo, comer pomelo o tomar suplementos que contengan pomelo o hierba de San Juan durante el tratamiento con CABOMETYX.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de CABOMETYX?

CABOMETYX podría provocar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Sangrado (hemorragia).** CABOMETYX puede causar sangrado grave que podría provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si experimenta alguna señal de sangrado durante el tratamiento con CABOMETYX, incluidas las siguientes:
  - tos con sangre o coágulos de sangre
  - vómito de sangre o con forma de granos de café
  - heces rojas o negras (como brea)
  - sangrado menstrual más espeso de lo normal
  - cualquier sangrado inusual o espeso
- **Un desgarro en el estómago o en la pared intestinal (perforación) o una conexión anormal entre dos partes del cuerpo (fístula).** Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si tiene sensibilidad o dolor en el área del estómago (abdomen) que es grave o que no desaparece.
- **Coágulos de sangre, derrames cerebrales, ataques al corazón y dolor en el pecho.** Si experimenta alguno de los siguientes problemas, obtenga ayuda de emergencia de inmediato:
  - hinchazón o dolor en los brazos o las piernas
  - falta de aire
  - sensación de aturdimiento o desmayos
  - más sudoración de lo normal
  - adormecimiento o debilidad en el rostro, los brazos o las piernas, especialmente en un lado del cuerpo
  - confusión repentina o dificultad para hablar o entender
  - dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos
  - dificultad repentina para caminar
  - mareos, pérdida del equilibrio o de la coordinación
  - fuerte dolor de cabeza repentino
- **Presión arterial alta (hipertensión).** La hipertensión es común durante el tratamiento con CABOMETYX y, a veces, puede ser grave. Su proveedor de atención médica le controlará la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con CABOMETYX y regularmente durante el tratamiento con CABOMETYX. Si es necesario, también podría recetarle medicamentos para tratar la presión arterial alta. Informe a su proveedor de atención médica si presenta dolores de cabeza intensos, hemorragias nasales, cansancio o confusión, cambios en la visión, dolor en el pecho, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares o sangre en la orina.
- **Problemas cardíacos.** CABOMETYX puede causar insuficiencia cardíaca que podría provocar la muerte. Su proveedor de atención médica podría evaluar el funcionamiento de su corazón antes de comenzar el tratamiento con CABOMETYX y durante el mismo. Infórmele a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas:
  - sensación de que el corazón late con fuerza, muy rápido o de manera irregular
  - falta de aire
  - hinchazón en los tobillos o pies
  - sensación de aturdimiento
  - cansancio

- **Diarrea.** La diarrea es común durante el tratamiento con CABOMETYX y puede ser grave. Si es necesario, su proveedor de atención médica podría recetarle medicamentos para tratar la diarrea. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si, con frecuencia, sus heces son blandas o líquidas.
- **Un problema de la piel llamado reacción cutánea mano-pie (HFSR, en inglés).** Las reacciones cutáneas mano-pie son comunes y pueden ser graves. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene erupciones, enrojecimiento, dolor, hinchazón o ampollas en las palmas de las manos o las plantas de los pies.
- **Problemas hepáticos.** Pueden producirse problemas de hígado durante el tratamiento con CABOMETYX. Cuando CABOMETYX se toma en combinación con nivolumab, pueden ocurrir cambios graves en las pruebas de función hepática con más frecuencia que si toma CABOMETYX solo. Su proveedor de atención médica le pedirá análisis de sangre para controlar el funcionamiento del hígado antes de comenzar el tratamiento con CABOMETYX y durante el tratamiento con CABOMETYX. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si desarrolla síntomas de problemas hepáticos como, por ejemplo, color amarillo de la piel o en el blanco de los ojos, náuseas o vómitos intensos, dolor en el lado derecho del área del estómago (abdomen), orina oscura, sangrado o hematomas que aparecen más fácilmente de lo normal.
- **Problemas con las glándulas adrenales.** Su proveedor de atención médica le controlará esta complicación. Puede recetarle una terapia de remplazo hormonal o medicamentos con corticoides, de ser necesario. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si desarrolla cualquiera de los siguientes signos o síntomas: cansancio extremo, mareos o desmayos, debilidad, náuseas o vómitos.
- **Proteína en la orina y posibles problemas renales.** Entre los síntomas podrían incluirse hinchazón en las manos, los brazos, las piernas o los pies. Su proveedor de atención médica le controlará este problema durante el tratamiento con CABOMETYX.
- **Problemas de mandíbula graves (osteonecrosis).** Su proveedor de atención médica debería revisarle la boca antes de comenzar el tratamiento con CABOMETYX y durante el mismo. Informe a su dentista que está tomando CABOMETYX. Es importante que practique una buena higiene bucal durante el tratamiento con CABOMETYX. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si desarrolla cualquier síntoma de problemas mandibulares, incluidos dolor mandibular, dolor de dientes o llagas en las encías.
- **Problemas con la cicatrización de heridas.** En las personas que toman CABOMETYX se han observado problemas para cicatrizar heridas. Informe a su proveedor de atención médica si piensa realizarse una cirugía antes o durante el tratamiento con CABOMETYX.
  - Debe dejar de tomar CABOMETYX al menos 3 semanas antes de cualquier cirugía programada.
  - Su proveedor de atención médica le indicará cuándo puede comenzar a tomar CABOMETYX nuevamente luego de la cirugía.
- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).** Durante el tratamiento con CABOMETYX, puede desarrollarse una afección llamada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolores de cabeza, convulsiones, confusión, cambios en la visión o problemas para pensar.
- **Cambio en la función tiroidea.** CABOMETYX puede ocasionar cambios en la función tiroidea, incluidos cambios en los niveles de las hormonas tiroideas en sangre. Su proveedor de atención médica le pedirá análisis de sangre para controlar el funcionamiento de la tiroides antes de comenzar el tratamiento con CABOMETYX y durante el mismo.
- **Disminución de los niveles de calcio en sangre (hipocalcemia).** CABOMETYX puede ocasionarle una disminución de calcio en la sangre. Su proveedor de atención médica realizará análisis de sangre para verificar este problema y le proporcionará calcio, de ser necesario. **Infórmele a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes signos o síntomas:**
  - rigidez o espasmos musculares
  - adormecimiento u hormigueo en los dedos de la mano o del pie, o alrededor de la boca
  - convulsiones
  - aumento de peso repentino
  - hinchazón en brazos, manos, piernas y tobillos

Su proveedor de atención médica puede cambiar la dosis de CABOMETYX, suspender su administración temporariamente o interrumpir el tratamiento de manera permanente si usted presenta determinados efectos secundarios.

Entre los efectos secundarios más comunes de CABOMETYX se incluyen:

- cansancio
- náuseas y vómitos
- estreñimiento
- disminucion del apetito
- pérdida de peso

Los efectos secundarios más habituales de CABOMETYX cuando se usa en combinación con nivolumab son los siguientes:

- cansancio
- llagas en la boca
- erupciones
- niveles bajos de la hormona tiroides (hipotiroidismo)
- dolor en músculos, huesos y articulaciones
- disminución del apetito
- náuseas
- cambios en los sabores
- dolor en el área estomacal (abdominal)
- tos
- infección del tracto respiratorio superior

CABOMETYX puede provocar problemas de fertilidad en hombres y mujeres que podrían afectar sus posibilidades de concebir. Hable con su proveedor de atención médica si tiene preguntas acerca de la fertilidad.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de CABOMETYX. Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo almaceno CABOMETYX?

- Almacenar CABOMETYX a una temperatura ambiente de entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).

Mantenga CABOMETYX y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de CABOMETYX.

En ocasiones, los medicamentos se recetan con propósitos distintos de los enumerados en el folleto de Información para pacientes. No use CABOMETYX para otra afección para la cual no fue recetado. No administre CABOMETYX a otras personas, aun si presentan los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos.

Puede consultarle a su farmacéutico o proveedor de atención médica para que le brinde información sobre CABOMETYX escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de CABOMETYX?

Principio activo: cabozantinib

Principios inactivos: celulosa microcristalina, lactosa anhidro, hidroxipropilcelulosa, croscamelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estereato de magnesio. El revestimiento contiene hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina y óxido de hierro amarillo.

Elaborado para Exelixis, Inc. Alameda, CA 94502

Para obtener más información, visite www.cabometyx.com o llame al 1-855-292-3935.

Esta Información para pacientes fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Revisado: 12/2025
CA-1957-7

Reacción adversa	CABOMETYX (N=63)		Placebo (N=31)	
	Todos los grados[1]	Grados 3 o 4	Todos los grados[1]	Grados 3 o 4
	Porcentaje (%) de pacientes			

[1] CTCAE del NCI, versión 5.0.
[2] Incluye fatiga, astenia.
[3] Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, presión sanguínea sistólica elevada, hipertensión sistólica.
[4] Incluye evento tromboembólico, embolia pulmonar, embolia, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena cava, embolia venosa, embolia arterial.
[5] Incluye diarrea, colitis.
[6] Incluye estomatitis, úlceras aftosas, inflamación de la mucosa, queilitis, glositis.
[7] Incluye dolor abdominal, dolor abdominal en la parte inferior, dolor abdominal en la parte superior, dolor gastrointestinal, malestar abdominal, dolor hepático.
[8] Incluye dispepsia, trastorno de reflujo gastroesofágico.
[9] Incluye erupciones, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis acneiforme, exfoliación cutánea, eritema multiforme, erupción macular, erupción maculo papular, erupción pustular, dermatitis, dermatitis bullosa, dermatitis de contacto, eritema, dermatitis psoriasiforme.
[10] Incluye dolor musculoesquelético, dolor de pecho no cardíaco, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de huesos, artritis, dolor de cuello, dolor de pecho musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, malestar torácico.
[11] Incluye disgeusia, trastorno del gusto, ageusia, anosmia.
[12] Incluye mareos, vértigo.
[13] Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.
[14] Incluye disnea, disnea de esfuerzo.

Las reacciones adversas clínicamente importantes en <15% de los pacientes que recibieron CABOMETYX incluyeron neuropatía periférica, hemorragia, arritmia cardíaca, hipotensión, alopecia y cambios en el color del cabello.

La tabla 15 resume las anormalidades de laboratorio en pacientes con pNET en CABINET.

Tabla 15: Anormalidades de laboratorio específicas (≥10%) reportadas como reacciones adversas en pacientes con pNET que recibieron CABOMETYX en CABINET

Anormalidad de laboratorio	CABOMETYX (N=63)		Placebo (N=31)	
	Todos los grados[1] (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados[1] (%)	Grados 3 o 4 (%)
Químicas				
AST elevada	76	1,6	48	0
ALT elevada	75	1,6	39	3,2
Hiperglucemia[2]	37	3,2	48	3,2
Hipofosfatemia[3]	25	0	6	0
ALP elevada[4]	22	3,2	23	0
Hipocalcemia[5]	17	0	3,2	0
Hiponatremia[6]	16	1,6	16	0
Bilirrubina en sangre elevada[7]	14	4,8	6	3,2
Hipercalemia[8]	14	1,6	10	0
Hipoalbuminemia[9]	14	0	10	0
Hipoglicemia[10]	11	0	6	0
Hipomagnesemia[11]	11	0	6	0
Hipocalemia[12]	10	1,6	3,2	0
Hematológicas				
Disminución en el recuento de plaquetas[13]	37	0	19	0
Disminución en el recuento de neutrófilos[14]	27	1,6	6	0
Disminución de hemoglobina[15]	25	1,6	32	0
Disminución en el recuento de linfocitos[16]	22	8	16	0
Disminución en el recuento de glóbulos blancos[17]	19	1,6	3,2	0

[1] CTCAE del NCI, versión 5.0.
[2] Incluye hiperglicemia, aumento de glucosa en sangre.
[3] Incluye hipofosfatemia, disminución del fósforo en sangre.
[4] Incluye fosfatasa alcalina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre.
[5] Incluye hipocalcemia, disminución del calcio en sangre, disminución del calcio corregido.
[6] Incluye hiponatremia, disminución del sodio en sangre.
[7] Incluye aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia.
[8] Incluye hipercalemia, aumento del potasio en sangre.
[9] Incluye hipoalbuminemia, disminución de la albumina en sangre.
[10] Incluye hipoglicemia, disminución de la glucosa en sangre.
[11] Incluye hipomagnesemia, disminución del magnesio en sangre.
[12] Incluye hipocalemia, disminución del potasio en sangre.
[13] Incluye disminución en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.
[14] Incluye disminución en el recuento de neutrófilos, neutropenia.
[15] Incluye disminución de hemoglobina, anemia.
[16] Incluye disminución en el recuento de linfocitos, linfopenia.
[17] Incluye disminución en el recuento de glóbulos blancos, leucopenia.

Tumores neuroendocrinos extra-pancreáticos (epNET, por sus siglas en inglés)

La seguridad de CABOMETYX se evaluó en pacientes adultos con tumores neuroendocrinos bien diferenciados, irresecables, localmente avanzados o metastásicos, en el ensayo CABINET *[ver Estudios clínicos (14.4)]*. Los pacientes recibieron CABOMETYX 60 mg (n=132) o placebo (n=67) por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. Los pacientes con epNET debían presentar progresión de la enfermedad tras haber recibido al menos una terapia aprobada por la FDA (everolimus o lutecio Lu 177 dotatato), excluyendo los análogos de la somatostatina. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,4 meses (rango de 0,1 a 32,4) en el caso de pacientes que recibieron CABOMETYX y de 2,8 meses (rango de 0,5 a 22,8) en el caso de pacientes que recibieron placebo.

La mediana de edad era de 66 años (rango de 28 a 86 años); 55% eran mujeres, 86% blancos, 7% negros, 2,3% asiáticos, 5% tenía raza desconocida o no reportada, y el 6% hispanos o latinos.

Se observaron reacciones adversas graves en el 44% de los pacientes que recibió CABOMETYX. Las reacciones adversas graves observadas en ≥2% de los pacientes incluyeron hipertensión (6%), dolor abdominal (5%), dolor musculoesquelético (5%), diarrea (3,0%), vómitos (3,0%), aumento de bilirrubina en sangre (3,0%), eventos tromboembólicos (3,0%), náuseas (2,3%), disminución de hemoglobina (2,3%), debilidad muscular (2,3%), fatiga (2,3%), sepsis (2,3%) y síncope (2,3%). Se observaron reacciones adversas fatales en el 4,5% de los pacientes que recibieron CABOMETYX, incluyendo insuficiencia hepática, disfunción multiorgánica, hemorragia gastrointestinal, paro cardíaco, rotura de aneurisma aórtico ascendente y muerte súbita no especificada, con un caso por cada evento.

CABOMETYX fue discontinuado de forma permanente debido a una reacción adversa en el 28% de los pacientes que recibieron CABOMETYX. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación permanente del tratamiento con CABOMETYX incluyeron diarrea, fatiga, aumento de AST, aumento de ALT, aumento de bilirrubina en sangre, erupciones, eventos tromboembólicos, hipertensión, aumento de ALP, náuseas y estomatitis.

La mediana de la dosis diaria promedio fue de 42,9 mg en el caso de CABOMETYX. La interrupción de dosis de CABOMETYX debido a una reacción adversa ocurrió en el 81% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en ≥5% de los pacientes incluyeron diarrea, fatiga, erupciones, hipertensión, náuseas, estomatitis, dolor abdominal, aumento de AST, vómitos y dolor musculoesquelético.

La reducción de dosis de CABOMETYX debido a una reacción adversa ocurrió en el 38% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en ≥5% de los pacientes incluyeron erupciones, fatiga, diarrea e hipertensión.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) en los pacientes tratados con CABOMETYX fueron fatiga, aumento de AST, diarrea, hipertensión, aumento de ALT, disminución en el recuento de plaquetas, erupciones, estomatitis, náuseas, disminución en el recuento de glóbulos blancos, disminución en el recuento de neutrófilos, dolor musculoesquelético, disgeusia, hipotiroidismo, disminución del apetito, disminución de hemoglobina, hiperglucemia, dolor abdominal, aumento de ALP, disminución en el recuento de linfocitos, pérdida de peso, aumento de creatinina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, hipocalcemia, hipocalemia e hipomagnesemia.

La tabla 16 resume las reacciones adversas en pacientes con epNET en CABINET.

Tabla 16: Reacciones adversas (≥15%) en pacientes con epNET que recibieron CABOMETYX en CABINET

Reacción adversa	CABOMETYX (N=132)		Placebo (N=67)	
	Todos los grados[1]	Grados 3 a 4	Todos los grados[1]	Grados 3 a 4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Aspectos generales				
Fatiga[2]	73	14	58	9
Edema[3]	16	1,5	10	0
Gastrointestinales				
Diarrea[4]	65	11	42	4,5
Estomatitis[5]	40	3,8	10	0
Náuseas	39	2,3	21	0
Dolor abdominal[6]	29	9	43	8
Vómitos	17	2,3	10	1,5
Vasculares				
Hipertensión[7]	64	27	37	6
Cutáneas y del tejido subcutáneo				
Erupciones[8]	50	3,0	10	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético[9]	36	8	33	1,5
Sistema endócrino				
Hipotiroidismo[10]	34	0	4,5	0
Metabólicas y nutricionales				
Disminución del apetito	33	1,5	15	1,5
Sistema nervioso				
Disgeusia[11]	35	0	1,5	0
Mareos[12]	17	0	6	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	27	4,5	8	0
Respiratorias, torácicas y mediastinales				
Tos[13]	17	0	10	0

Reacción adversa	CABOMETYX (N=132)		Placebo (N=67)	
	Todos los grados[1]	Grados 3 a 4	Todos los grados[1]	Grados 3 a 4
	Porcentaje (%) de pacientes			

[1] CTCAE del NCI, versión 5.0.
[2] Incluye fatiga, astenia.
[3] Incluye edema, edema periférico, edema generalizado, edema localizado, edema periorbitario, edema facial, edema ocular.
[4] Incluye diarrea, colitis.
[5] Incluye estomatitis, úlceras aftosas, inflamación de la mucosa, queilitis, glositis.
[6] Incluye dolor abdominal, dolor abdominal en la parte inferior, dolor abdominal en la parte superior, dolor gastrointestinal, malestar abdominal, dolor hepático.
[7] Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, presión sanguínea sistólica elevada, hipertensión sistólica.
[8] Incluye erupciones, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis acneiforme, exfoliación cutánea, erupción macular, erupción pustular, dermatitis bullosa, dermatitis, eritema multiforme, erupción máculo papular, eritema, dermatitis psoriasiforme.
[9] Incluye dolor musculoesquelético, dolor de pecho no cardíaco, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de huesos, artritis, dolor de cuello, dolor de pecho musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, malestar torácico.
[10] Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.
[11] Incluye disgeusia, trastorno del gusto, ageusia, anosmia.
[12] Incluye mareos, vértigo.
[13] Incluye tos, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, tos productiva.

Las reacciones adversas clínicamente importantes en <15% de los pacientes que recibieron CABOMETYX incluyeron arritmia cardíaca, hemorragia, eventos tromboembólicos, lesión renal, proteinuria, hipotensión, neuropatía periférica, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, alopecia, cambios en el color del cabello e insuficiencia cardíaca.

La tabla 17 resume las anormalidades de laboratorio en pacientes con epNET en CABINET.

Tabla 17: Anormalidades de laboratorio específicas (≥10%) reportadas como reacciones adversas en pacientes con epNET que recibieron CABOMETYX en CABINET

Anormalidad de laboratorio	CABOMETYX (N=132)		Placebo (N=67)	
	Todos los grados[1] (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados[1] (%)	Grados 3 o 4 (%)
Químicas				
AST elevada	70	3,8	21	1,5
ALT elevada	63	0,8	18	1,5
Hiperglucemia[2]	30	0,8	39	1,5
ALP elevada[3]	29	4,5	30	6
Creatinina en sangre elevada	23	0	12	1,5
Bilirrubina en sangre elevada[4]	20	3	10	6
Hipoalbuminemia[5]	20	0,8	9	0
Hipocalcemia[6]	20	0	4,5	0
Hipocalemia[7]	20	2,3	10	1,5
Hipomagnesemia[8]	20	0,8	4,5	0
Hipofosfatemia[9]	19	0,8	4,5	0
Hiponatremia[10]	16	2,3	7	1,5
Hematológicas				
Disminución en el recuento de plaquetas[11]	55	1,5	13	1,5
Disminución en el recuento de glóbulos blancos[12]	37	3	4,5	0
Disminución en el recuento de neutrófilos[13]	36	3	6	0
Disminución de hemoglobina[14]	30	2,3	19	0
Disminución en el recuento de linfocitos[15]	28	9	18	1,5

[1] CTCAE del NCI, versión 5.0.
[2] Incluye hiperglicemia, aumento de glucosa en sangre.
[3] Incluye fosfatasa alcalina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre.
[4] Incluye aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia.
[5] Incluye hipoalbuminemia, disminución de la albumina en sangre.
[6] Incluye hipocalcemia, disminución del calcio en sangre, disminución del calcio corregido.
[7] Incluye hipocalemia, disminución del potasio en sangre.
[8] Incluye hipomagnesemia, disminución del magnesio en sangre.
[9] Incluye hipofosfatemia, disminución del fósforo en sangre.
[10] Incluye hiponatremia, disminución del sodio en sangre.
[11] Incluye disminución en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.
[12] Incluye disminución en el recuento de glóbulos blancos, leucopenia.
[13] Incluye disminución en el recuento de neutrófilos, neutropenia.
[14] Incluye disminución de hemoglobina, anemia.
[15] Incluye disminución en el recuento de linfocitos, linfopenia.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de CABOMETYX posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos vasculares: Aneurismas arteriales (incluidas aórticas), disecciones y ruptura.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre CABOMETYX

Inhibidores potentes de CYP3A4

La administración combinada de una formulación de cápsula de cabozantinib con un inhibidor potente de CYP3A4 aumentó la exposición de cabozantinib, lo cual puede incrementar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la exposición *[ver Farmacología clínica (12.3)]*. Evitar la administración combinada de CABOMETYX con inhibidores potentes de CYP3A4. Reducir la dosis de CABOMETYX si la administración combinada con inhibidores potentes de CYP3A4 no puede evitarse *[ver Posología y administración (2.4)]*. Evitar el pomelo o el jugo de pomelo, que también pueden aumentar la exposición de cabozantinib.

Inductores potentes o moderados de CYP3A

La administración combinada de la formulación de cápsula de cabozantinib con un inductor potente de CYP3A4 disminuyó la exposición de cabozantinib, lo cual puede reducir la eficacia *[ver Farmacología clínica (12.3)]*. Evitar la administración combinada de CABOMETYX con inductores potentes o moderados de CYP3A4. Aumentar la dosis de CABOMETYX si la administración combinada con inductores potentes o moderados de CYP3A4 no puede evitarse *[ver Posología y administración (2.5)]*. Evitar la hierba de San Juan, que también puede reducir la exposición de cabozantinib.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según datos de estudios con animales y sus mecanismos de acción *[ver Farmacología clínica (12.1)]*, CABOMETYX puede ocasionar un daño fetal cuando se administra a una embarazada. No existen datos disponibles de mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al fármaco. En estudios de toxicología del desarrollo y reproductiva en animales, la administración de cabozantinib a ratas y conejas embarazadas durante la organogénesis derivó en letalidad embriofetal y anomalías estructurales, en exposiciones inferiores a las que ocurren clínicamente en la dosis recomendada (ver Datos). Informar a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general estadounidense, el riesgo poblacional estimado de defectos importantes de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos obtenidos de animales

En un estudio del desarrollo embriofetal en ratas embarazadas, la administración diaria por vía oral de cabozantinib durante toda la organogénesis causó un aumento de la mortalidad embriofetal en comparación con controles de una dosis de 0,03 mg/kg (alrededor de 0,12 veces el área humana debajo de la curva [AUC] en la dosis recomendada). Otros hallazgos fueron un atraso en la osificación y variaciones esqueléticas a una dosis de 0,01 mg/kg/día (alrededor de 0,04 veces el AUC humano en la dosis recomendada).

En conejas embarazadas, la administración oral diaria de cabozantinib durante toda la organogénesis generó hallazgos de malformaciones viscerales y variaciones que incluían un menor tamaño del bazo y lóbulo pulmonar faltante en una dosis de 3 mg/kg (cerca de 1,1 veces el AUC humano en la dosis recomendada).

En un estudio pre y posnatal con ratas, se administró cabozantinib por vía oral desde el día 10 de la gestación hasta el día 20 posterior al nacimiento. Cabozantinib no ocasionó toxicidad materna adversa ni afectó el embarazo, el parto o la lactancia de las ratas hembra, como tampoco la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo posnatal de las crías en dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (0,05 veces la dosis máxima clínica recomendada).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de cabozantinib o de sus metabolitos en la leche humana, o de sus efectos sobre niños lactantes o la producción de leche. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en niños lactantes, se ha de aconsejar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con CABOMETYX y durante cuatro meses después de la dosis final.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar CABOMETYX *[ver Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Anticoncepción

CABOMETYX puede causar daño fetal cuando se administra a una embarazada *[ver Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con CABOMETYX y durante cuatro meses después de la dosis final.

Infertilidad

Mujeres y hombres

Según hallazgos en animales, CABOMETYX puede deteriorar la fertilidad de mujeres y hombres con potencial reproductivo *[ver Toxicología no clínica (13.1)]*.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de CABOMETYX para el tratamiento del cáncer de tiroides diferenciado (DTC) y tumores neuroendocrinos (NET) fueron establecidas en pacientes pediátricos a partir de los 12 años.

El uso de CABOMETYX en pacientes pediátricos a partir de los 12 años con DTC y NET está avalado por estudios adecuados y correctamente controlados de CABOMETYX en adultos, con una población adicional de datos farmacocinéticos que demuestran que la exposición de cabozantinib está dentro del mismo rango entre pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años en las dosis recomendadas *[ver Posología y administración (2.2), Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.3, 14.4)]*.

Se observó ensanchamiento de la fisis en niños con placas de crecimiento abiertas al recibir tratamiento con CABOMETYX. En función de los escasos datos disponibles sobre los efectos de CABOMETYX en el crecimiento longitudinal, se recomienda el monitoreo del crecimiento fiseal y longitudinal en niños con placas de crecimiento abiertas.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CABOMETYX en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Datos sobre toxicidad en animales jóvenes

Se administró cabozantinib a ratas jóvenes, en dosis de 1 o 2 mg/kg/día desde el día 12 posterior al nacimiento (comparable a menos de dos años en humanos) hasta el día 35 o 70, inclusive, posterior al nacimiento. Las mortalidades ocurrieron en dosis de ≥1 mg/kg/día (alrededor de 0,16 veces la dosis clínica de 60 mg/día con base en el área de la superficie corporal). Se observó hipoactividad con ambas dosis probadas el día 22 posterior al nacimiento. Los objetivos fueron, en general, similares a los observados en animales adultos, con ambas dosis, e incluyeron el riñón (nefropatía, glomerulonefritis), los órganos reproductivos, el tracto gastrointestinal (dilatación cística e hiperplasia de la glándula de Brunner e inflamación del duodeno; hiperplasia epitelial del colon y el ciego), la médula ósea (hipocelularidad y disminución de células linfoideas) y el hígado. Las anormalidades y el blanqueamiento de los dientes, así como los efectos en los huesos, incluida la disminución de contenido mineral y densidad óseos, la hipertrofia fiseal y la disminución del hueso cortical, también ocurrieron en todos los niveles de dosis. La recuperación no se evaluó en una dosis de 2 mg/kg (cerca de 0,32 veces la dosis clínica de 60 mg con base en el área de la superficie corporal) debido a los niveles elevados de mortalidad. En el nivel de dosis baja, los efectos sobre los parámetros óseos se resolvieron parcialmente, pero los efectos sobre el riñón y la epididimitis testicular persistieron después de haber concluido el tratamiento.

8.5 Uso geriátrico

En CABOSUN y METEOR, el 41% de los 409 pacientes tratados con CABOMETYX tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. En CELESTIAL, el 49% de los 467 pacientes tratados con CABOMETYX tenía 65 años o más y el 15% tenía 75 años o más. En COSMIC-311, el 50% de los 125 pacientes tratados con CABOMETYX tenía 65 años o más y el 12% tenía 75 años o más.

En CABINET, el 38% de los 63 pacientes tratados con CABOMETYX tenía 65 años o más y el 5% tenía 75 años o más en el grupo de pNET, y el 55% de los 132 pacientes tratados con CABOMETYX tenían 65 años o más, y el 13% tenía 75 años o más en el grupo de *epNET [ver Estudios clínicos (14)]*.

No se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes.

De los 320 pacientes con CCR tratados con CABOMETYX en combinación con nivolumab en CHECKMATE-9ER, el 41% tenía 65 años o más y el 9% tenía 75 años o más *[ver Estudios clínicos (14.1)]*.

No se reportó ninguna diferencia general en cuanto a seguridad entre los pacientes mayores y más jóvenes que recibieron CABOMETYX y nivolumab.

8.6 Insuficiencia hepática

Se ha observado un aumento de la exposición a cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). Reducir la dosis de CABOMETYX en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Evitar CABOMETYX en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), dado que no se estudió en esta población *[ver Posología y administración (2.2, 2.6), Farmacología clínica (12.3)]*.

8.7 Insuficiencia renal

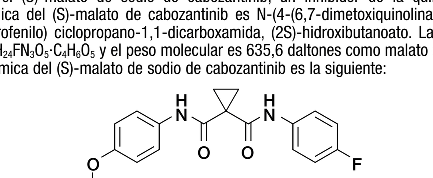
No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay experiencia con CABOMETYX en pacientes con insuficiencia renal grave *[ver Farmacología clínica (12.3)]*.

10 SOBREDOSIS

Se reportó un caso de sobredosis tras la administración de otra formulación de cabozantinib; un paciente tomó sin darse cuenta dos veces la dosis establecida para 9 días. El paciente sufrió deterioro de la memoria de grado 3, variaciones del estado mental de grado 3, alteraciones cognitivas de grado 3, pérdida de peso de grado 2 y aumento de nitrógeno ureico en sangre de grado 1. No se documentó el grado de recuperación.

11 DESCRIPCIÓN

CABOMETYX es el (S)-malato de sodio de cabozantinib, un inhibidor de la quinasa. La descripción química del (S)-malato de cabozantinib es N-(4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-yloxy) fenilo)-N'-(4-fluorofenilo) ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (2S)-hidroxibutanoato. La fórmula molecular es $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot C_4H_6O_5$ y el peso molecular es 635,6 daltones como malato de sodio. La estructura química del (S)-malato de sodio de cabozantinib es la siguiente:



El (S)-malato de sodio de cabozantinib es un sólido de color blanco a blanco tiza que es prácticamente indisoluble en medios acuosos.

CABOMETYX (cabozantinib) para uso oral se presenta en tabletas cubiertas que contienen 20 mg, 40 mg o 60 mg de cabozantinib, equivalente a 25 mg, 51 mg o 76 mg de (S)-malato de cabozantinib, respectivamente. CABOMETYX también contiene los siguientes principios inactivos: celulosa microcristalina, lactosa anhidro, hidroxipropilcelulosa, croscamelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estereato de magnesio.

El revestimiento contiene hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina y óxido de hierro amarillo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Los ensayos bioquímicos o celulares in vitro han demostrado que cabozantinib inhibe la actividad de la tirosina quinasa de MET, VEGFR-1, -2 y -3, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3 y TIE-2. Estas tirosinas quinasas receptoras participan tanto en la función celular normal como en procesos patológicos tales como oncogénesis, metástasis, angiogénesis tumoral, resistencia a los fármacos y mantenimiento del microambiente tumoral.

12.2 Farmacodinamia

La relación entre exposición-respuesta o de seguridad de cabozantinib no está completamente caracterizada.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de cabozantinib en el intervalo QTc se evaluó en un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer medular de tiroides a quienes se les administró una formulación de cápsula de cabozantinib. Se observó un incremento medio de QTcF de 10 a 15 ms a las cuatro semanas de iniciarse el tratamiento. No pudo establecerse de manera definitiva una relación concentración-QTc. No se observaron cambios en la morfología de la forma de la onda cardíaca ni ritmos nuevos. Ningún paciente de este estudio tuvo una QTcF >500 ms confirmada, como tampoco los pacientes de METEOR, CABOSUN, CELESTIAL, CHECKMATE-9ER, COSMIC-311 o CABINET.

12.3 Farmacocinética

La dosis diaria reiterada de la formulación de cápsula de cabozantinib durante 19 días generó una media de 4 a 5 veces de acumulación de cabozantinib (según el AUC), en comparación con una administración de una única dosis. El estado estable se logró al día 15.

Absorción

La mediana de tiempo hasta las concentraciones máximas de cabozantinib ($T_{máx}$) osciló entre 3 a 4 horas posdosis. Se observó un incremento del 19% en la $C_{máx}$ de CABOMETYX en comparación con una formulación de cápsula de cabozantinib tras administrarse una única dosis de 140 mg. Se observó una diferencia menor al 10% en el AUC entre CABOMETYX y una formulación de la cápsula de cabozantinib *[ver Posología y administración (2.1)]*.

Efecto de los alimentos

La $C_{máx}$ de cabozantinib y AUC aumentaron, respectivamente, un 41% y un 57%, después de una comida con alto nivel de grasas en comparación con un ayuno de sujetos sanos a quienes se les administró una dosis oral única de una formulación de cápsula de cabozantinib.

Distribución

El volumen oral de distribución (V_z/F) de cabozantinib es aproximadamente de 319 L. Cabozantinib tiene un alto grado de fijación a las proteínas en el plasma humano (≥99,7%).

Eliminación

La vida media terminal prevista es de alrededor 99 horas y la eliminación (CL/F) en el estado estable está estimada en 2,2 l/h.

Metabolismo

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4 in vitro.

Excreción

Alrededor del 81% de la radioactividad administrada total se recuperó durante un periodo de recolección de 48 días, tras una dosis única de ^{14}C-cabozantinib radiomarcada en sujetos sanos. Cerca del 54% se recolectó en las heces y el 27% en la orina. El cabozantinib inalterado representó el 43% de la radioactividad total en heces y no se detectó en la orina tras una recolección de 72 horas.

Poblaciones específicas

Las siguientes características de pacientes no mostraron diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de cabozantinib: edad (32 a 86 años), sexo, raza (blancos y no blancos), o insuficiencia renal entre leve a moderada (eGFR ≥30 mL/min/1,73 m² según la estimación de MDRD (modificación de la dieta en la ecuación de la enfermedad renal)). Se desconoce la farmacocinética de cabozantinib en pacientes con eGFR <29 mL/min/1,73m², según la estimación de la ecuación MDRD o que requieran diálisis.

Pacientes pediátricos

Se prevé que las exposiciones sistémicas a cabozantinib en pacientes pediátricos a partir de los 12 años en las dosis recomendadas son comparables con la exposición en adultos en la dosis de CABOMETYX 60 mg, una vez al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético de una población de cabozantinib de sujetos sanos y pacientes con cáncer, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la mediana de exposición de cabozantinib entre sujetos con función hepática normal (bilirrubina total y AST ≤ nivel superior normal) y aquellos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ nivel superior normal y AST > nivel superior normal o bilirrubina total >1 a 1,5 veces el nivel superior normal y cualquier valor de AST). En un estudio farmacocinético especializado, la exposición a cabozantinib (AUC_{0-INF}) aumentó un 63% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave *[ver Posología y administración (2.6), Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios clínicos

Inhibidores de CYP3A4:

La administración de un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, (400 mg diarios durante 27 días), con una formulación de cápsula de cabozantinib a sujetos sanos aumentó la exposición de dosis única de cabozantinib (AUC_{0-INF}) en un 38%.

Inductores de CYP3A4:

La administración de un inductor potente de CYP3A4, rifampin, (600 mg diarios durante 31 días), con una formulación de cápsula de cabozantinib a sujetos sanos redujo la exposición de dosis única de cabozantinib (AUC_{0-INF}) en un 77%.

Sustratos de CYP2C8:

No se observó ningún efecto de importancia clínica en la exposición de una dosis única de rosiglitazona (un sustrato de CYP2C8) ($C_{máx}$ y AUC) cuando se la administró junto con una formulación de cápsula de cabozantinib en concentraciones de estado estable.

Agentes reductores de ácido gástrico:

No se observó ningún efecto de importancia clínica en la exposición de cabozantinib (AUC) tras la administración combinada del inhibidor de la bomba de protones (PPI) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de una formulación de cápsula de cabozantinib en sujetos sanos.

Estudios in vitro

Enzimas CYP:

La inhibición de CYP3A4 redujo la formación de metabolitos oxidados en >80%. La inhibición de CYP2C9 tuvo un efecto mínimo en la formación de metabolitos con cabozantinib, es decir, una reducción de <20%). La inhibición de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 no tuvo efectos en la formación de metabolitos de cabozantinib.

Si bien cabozantinib es un inhibidor de CYP2C8 in vitro, un estudio clínico de esta posible interacción concluyó que el uso combinado no tenía un efecto clínicamente importante sobre la exposición al sustrato de CYP2C8. A raíz de este hallazgo, otros sustratos menos sensibles de vías afectadas por cabozantinib in vitro (es decir, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) no se evaluaron en un estudio clínico pues, aunque no pueda descartarse un efecto de la exposición con importancia clínica, este es poco probable. Cabozantinib no inhibe las isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6 in vitro.

Cabozantinib es un inductor de CYP1A1 mRNA; no obstante, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Cabozantinib no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

Transportadores:

Cabozantinib es un inhibidor, pero no un sustrato, de las actividades de transporte de P-gp y puede aumentar las concentraciones de sustratos de P-gp administrados conjuntamente. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Cabozantinib es un sustrato de MRP2 in vitro y los inhibidores MRP2 pueden aumentar las concentraciones de cabozantinib. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

El potencial carcinogénico de cabozantinib se evaluó en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. En el estudio de dos años de carcinogenicidad en ratas, la administración diaria oral única de cabozantinib generó un aumento significativo, de importancia estadística, de la incidencia de feocromocitoma maligno o maligno complejo, en combinación con un feocromocitoma benigno o feocromocitoma benigno solo en ratas macho, con una dosis de 1 mg/kg (cerca de 5 veces la exposición humana por AUC en la dosis recomendada de 60 mg). En un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos rasH2, con una exposición levemente mayor que la exposición terapéutica humana deseada, cabozantinib no resultó ser carcinogénico.

Cabozantinib no resultó ser mutagénico in vitro en el estudio de mutación reversa bacterial (Ames) y no resultó ser clastógeno ni en el estudio citogénico in vitro que utilizó linfocitos humanos, ni en el ensayo de micronúcleos de ratones in vivo.

Según hallazgos no clínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse deteriorada por el tratamiento con CABOMETYX. En un estudio de fertilidad en el que se administró cabozantinib a ratas macho y hembra en dosis de 1; 2,5 y 5 mg/kg/día, la fertilidad masculina se vio sumamente comprometida en dosis equivalentes o mayores a 2,5 mg/kg/día (cerca de 13 veces el AUC humano en la dosis recomendada), con una disminución del recuento de espermas y de los pesos de los órganos reproductivos. En las hembras, la fertilidad se redujo significativamente en dosis equivalentes o mayores a 1 mg/kg/día (5 veces el AUC humano en la dosis recomendada), con una disminución importante del número de embriones vivos y un aumento significativo de pérdidas anteriores y posteriores a la implantación.

Las observaciones de los efectos sobre los tejidos del tracto reproductivo en estudios de toxicología generales avalaron los efectos observados en el estudio especializado en fertilidad e incluyeron hipospermia y falta de cuerpo lúteo en perros macho y hembra en un estudio de 6 meses de repetición de la dosis en exposiciones al plasma (AUC) de alrededor de 0,5 veces (machos) y <0,1 veces (hembras) las previstas en humanos, en la dosis recomendada. Asimismo, las ratas hembra que recibieron dosis de 5 mg/kg/día durante 14 días (casi 9 veces el AUC humano en la dosis recomendada) exhibieron necrosis ovárica.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Carcinoma de células renales

Tratado previamente con terapia antiangiogénica

La eficacia de CABOMETYX se evaluó en METEOR (NCT01865747), un ensayo aleatorizado (1:1), abierto, multicéntrico de CABOMETYX en comparación con everolimus realizado en pacientes con CCR en etapa avanzada, que habían recibido, al menos, una terapia antiangiogénica anterior. Los pacientes debían tener un puntaje en la escala de Karnofsky (KPS) ≥70%. Se estratificaron en función del número de inhibidores de las tirosinas quinasas VEGFR anteriores (TKI) y del grupo de riesgo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).

Los pacientes se aleatorizaron para recibir CABOMETYX (N=330) 60 mg por vía oral una vez al día o everolimus (N=328) 10 mg por vía oral una vez al día. La mayoría de los pacientes estaba compuesta por hombres (75%), con una mediana de edad de 62 años. Un 69% recibió solo una terapia antiangiogénica anterior. La distribución de los pacientes por grupos de riesgo del MSKCC era 46% favorable (0 factores de riesgo), 42% intermedio (1 factor de riesgo) y 13% deficiente (2 o 3 factores de riesgo). Un 54% tenía 3 o más órganos con metástasis, incluidos el pulmón (63%), nódulos linfáticos (62%), hígado (29%) y huesos (22%).

La principal medida del resultado de eficacia fue la supervivencia sin progresión (PFS, por sus siglas en inglés) que evaluó un comité ciego independiente de revisión radiológica entre los primeros 375 sujetos aleatorizados. Otros criterios de valoración de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) y la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés) en la población Intención de Tratar (ITT, por sus siglas en inglés). Las evaluaciones de tumores se realizaron cada ocho semanas durante los primeros 12 meses y después, de allí en adelante, cada 12 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. Los pacientes de ambos brazos de tratamiento que tenían progresión de la enfermedad pudieron continuar el tratamiento a discreción del investigador.

CABOMETYX demostró mejoras de importancia estadística en los criterios de valoración PFS, OS y ORR, en comparación con everolimus. Estos resultados de eficacia se muestran en las Tablas 18 y 19 y en las figuras 1 y 2.

Tabla 18: Resultados de eficacia de METEOR (primeros 375 pacientes aleatorizados)

Criterio de valoración	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188
Mediana de PFS (IC del 95%), meses	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)
Coeficiente de peligro (IC del 95%), Valor-p[1]	0,58 (0,45; 0,74), p<0,0001	

[1] Prueba de Mantel-Cox estratificada con terapia anterior que apuntaba a tirosinas quinasas VEGFR (1 frente a 2 o más) y criterios pronósticos del MSKCC para pacientes con CCR tratados previamente (0 frente a 1, frente a 2 o 3) como factores de estratificación (según datos de IVRS).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en METEOR (primeros 375 pacientes aleatorizados)

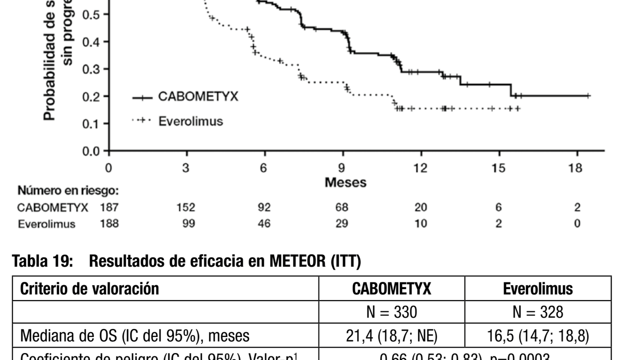
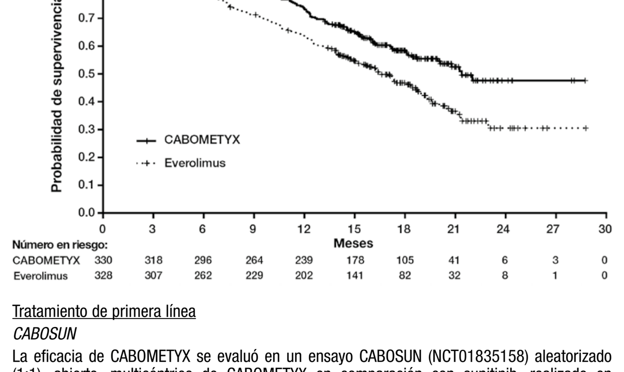


Tabla 19: Resultados de eficacia en METEOR (ITT)

Criterio de valoración	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328
Mediana de OS (IC del 95%), meses	21,4 (18,7; NE)	16,5 (14,7; 18,8)
Coeficiente de peligro (IC del 95%), Valor-p[1]	0,66 (0,53; 0,83), p=0,0003	
ORR confirmada (solo respuestas parciales) (IC del 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
Valor-p[2]	p<0,0001	

[1] Prueba de Mantel-Cox estratificada con terapia anterior que apuntaba a tirosinas quinasas VEGFR (1 frente a 2 o más) y criterios pronósticos del MSKCC para pacientes con CCR tratados previamente (0 frente a 1, frente a 2 o 3) como factores de estratificación (según datos de IVRS).
[2] Prueba de qui cuadrado.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia general en METEOR (ITT)



Tratamiento de primera línea

CABOSUN

La eficacia de CABOMETYX se evaluó en un ensayo CABOSUN (NCT01835158) aleatorizado (1:1), abierto, multicéntrico de CABOMETYX en comparación con sunitinib, realizado en pacientes con CCR avanzado que no habían recibido una terapia previa. Se aleatorizaron los pacientes para recibir CABOMETYX (N=79) 60 mg por vía oral, una vez al día, o sunitinib (N=78) 50 mg por vía oral, una vez al día (4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas sin tratamiento) hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. A todos los pacientes se les exigió que tuvieran una enfermedad de riesgo intermedio o deficiente, según la definición del Consorcio Internacional de Bases de Datos de CCR Metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés). Se estratificó a los pacientes por grupo de riesgo según IMDC y presencia de metástasis ósea (sí/no).

La mayoría de los pacientes estaba compuesta por hombres (78%), con una mediana de edad de 63 años. La distribución de los pacientes por grupos de riesgo del IMDC fue 81% intermedio (1 a 2 factores de riesgo) y 19% deficiente (≥3 factores de riesgo). El 36% de los pacientes tenía metástasis ósea. Un 46% era ECOG 0, 41% ECOG 1 y 13% ECOG 2.

La principal medida del resultado de eficacia fue la supervivencia sin progresión (PFS), según determinó un comité de revisión de radiología ciego independiente (BIRC, por sus siglas en inglés).

Según la revisión de dicho comité, CABOMETYX demostró una mejora de importancia estadística en comparación con sunitinib. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 20 y en las figuras 3 y 4.

Tabla 20: Resultados de eficacia en CABOSUN

Criterio de valoración	CABOMETYX	Sunitinib
	N = 79	N = 78
Supervivencia sin progresión[1]		
Eventos, n (%)	43 (54)	49 (63)
Mediana de PFS (IC del 95%), meses[1]	8,6 (6,8; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
Coeficiente de peligro[2] (IC del 95%)[3]	0,48 (0,31; 0,74), p=0,0008	
Supervivencia general		
Eventos, n (%)	43 (54)	47 (60)
Coeficiente de peligro[2,4] (IC del 95%)	0,80 (0,53; 1,21)	
ORR confirmada (solo respuestas parciales) (IC del 95%)[1,4]	20% (12,0; 30,8)	9% (3,7; 17,6)

[1] Según la evaluación de un comité de revisión de radiología ciego independiente (BIRC, por sus siglas en inglés).
[2] Estimación del modelo de peligros proporcionales estratificado de Cox, con grupo de riesgo del IMDC con factores de estratificación y presencia de metástasis ósea y tratamiento como covarianza.
[3] Prueba de Mantel-Cox estratificada de dos lados, con grupo de riesgo del IMDC con factores de estratificación y presencia de metástasis ósea.
[4] No se efectuaron ajustes de multiplicidad para la supervivencia general u ORR.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en CABOSUN

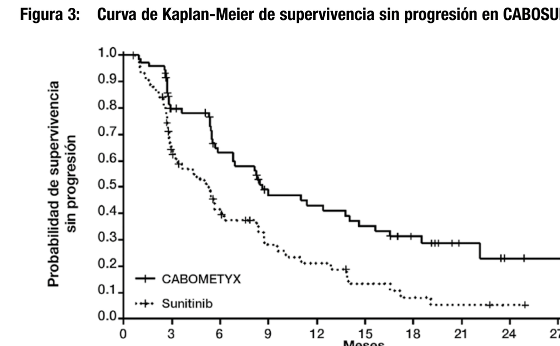
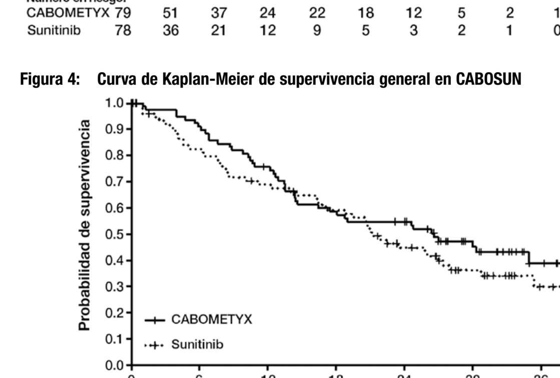


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia general en CABOSUN



CHECKMATE-9ER

CHECKMATE-9ER (NCT03141177) fue un estudio aleatorizado, abierto de CABOMETYX combinado con nivolumab frente a sunitinib, en pacientes con CCR en etapa avanzada no tratado previamente. CHECKMATE-9ER excluía a pacientes con enfermedad autoinmune u otras afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes se estratificaron en función del puntaje pronóstico del IMDC (favorable, frente a intermedio, frente a deficiente), de la expresión tumoral PD-L1 (≥1% frente a <1% o indeterminado) y de la región (EE. UU., Canadá, Europa occidental, norte de Europa frente al resto del mundo).

Los pacientes se aleatorizaron para recibir CABOMETYX 40 mg por vía oral diaria y nivolumab 240 mg por vía intravenosa cada dos semanas (n=323), o sunitinib 50 mg diarios por vía oral durante las primeras cuatro semanas de un ciclo de seis semanas (4 semanas de tratamiento, seguidas de dos semanas sin tratamiento) (n=328). El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad según RECIST v1.1 o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. La continuación del tratamiento posterior a la progresión de la enfermedad definida por RECIST se permitía si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que se estaban produciendo beneficios clínicos. Las evaluaciones de los tumores se realizaron al inicio, después de la aleatorización en la semana 12 y posteriormente cada seis semanas hasta la semana 60; a partir de allí, cada 12 semanas.

Las características de la población del ensayo eran las siguientes: mediana de edad de 61 años (rango: 28 a 90) con un 38% ≥ de 65 años y un 10% ≥ de 75 años. La mayoría de los pacientes estaba compuesta por hombres (74%) y blancos (82%), y el 23% y el 77% tenían un puntaje en la escala de Karnofsky de entre 70% a 80% y de 90% a 100%, respectivamente. La distribución de los pacientes por categorías de riesgo del IMDC fue un 22% favorable, un 58% intermedio y un 20% deficiente.

La medida principal del resultado de eficacia fue la supervivencia general (OS) (evaluada por BIRC). Otras medidas del resultado de eficacia fueron la supervivencia general (OS) y la tasa de respuesta objetiva (ORR) (evaluadas por BIRC). El ensayo demostró una mejora de importancia estadística en PFS, OS y ORR en pacientes aleatorizados para CABOMETYX y nivolumab, en comparación con sunitinib. Se observaron resultados uniformes para PFS en todos los subgrupos especificados previamente de las categorías de riesgo del IMDC y el estado de expresión tumoral PD-L1.

Se llevó a cabo un análisis de eficacia actualizado cuando se observaron 271 muertes en función del número de muertes especificado previamente para el análisis final planificado previamente de la OS. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 21 y en las figuras 5 y 6.

Tabla 21: Resultados de eficacia en CHECKMATE-9ER

	CABOMETYX y Nivolumab (n=323)	Sunitinib (n=328)
Supervivencia sin progresión		
Progresión de la enfermedad o fallecimiento (%)	144 (45)	191 (58)
Mediana de PFS en meses[a] (IC del 95%)	16,6 (12,5; 24,9)	8,3 (7,0; 9,7)
Coeficiente de peligro (IC del 95%)[b]	0,51 (0,41; 0,64)	
Valor-p[c,d]	<0,0001	
Supervivencia general		
Fallecimientos (%)	67 (21)	99 (30)
Mediana de OS en meses[a] (IC del 95%)	NR[e]	NR (22,6; NR[e])
Coeficiente de peligro (IC del 98,89%)[b]	0,60 (0,40; 0,89)	
Valor-p[c,d,f]	0,0010	
Supervivencia general actualizada		
Fallecimientos (%)	121 (37)	150 (46)
Mediana de OS en meses[a] (IC del 95%)	37,7 (35,5; NR[e])	34,3 (29,0; NR[e])
Coeficiente de peligro (IC del 95%)[b]	0,70 (0,55; 0,90)	
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)[g]	55,7% (50,1; 61,2)	27,1% (22,4; 32,3)
Valor-p[h]	<0,0001	
Respuesta completa (CR)	26 (8%)	15 (4,6%)
Respuesta parcial (PR)	154 (48%)	74 (23%)
Mediana de la duración de respuesta en meses (IC del 95%)[a]	20,2 (17,3, NR[e])	11,5 (8,3; 18,4)

[a] Según las estimaciones de Kaplan-Meier.
[b] Modelo estratificado de peligros proporcionales de Cox.
[c] Según la prueba estratificada de Mantel-Cox.
[d] Valores-p de dos lados de la prueba estratificada de Mantel-Cox.
[e] No se logró.
[f] El Valor-p se compara con el alfa asignado de 0,0111 para este análisis provisorio.
[g] IC con base en el método de Clopper y Pearson.
[h] Valor-p de dos lados extraído de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en CHECKMATE-9ER

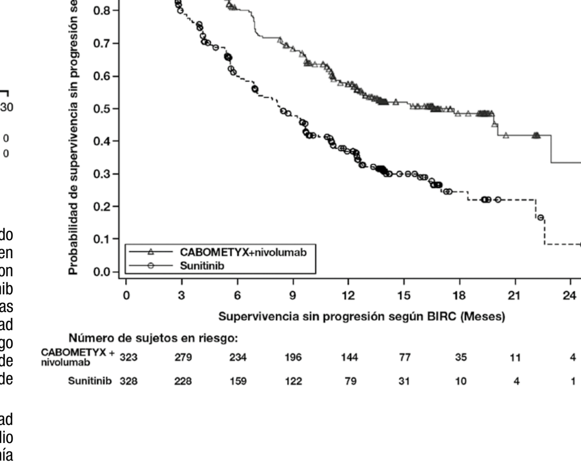
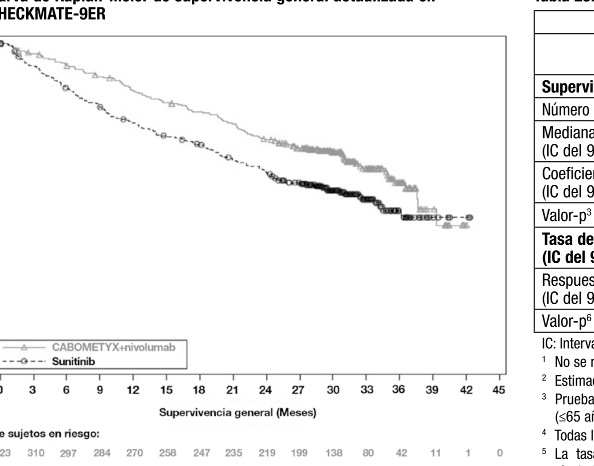


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia general actualizada en CHECKMATE-9ER



En un análisis exploratorio, el análisis actualizado de la OS en pacientes de riesgo favorable, intermedio, intermedio/deficiente y deficiente, según los grupos de riesgo del IMDC, demostró un coeficiente de peligro (HR) (IC del 95%) de 1,03 (0,55; 1,92), 0,74 (0,54; 1,01), 0,65 (0,50; 0,85) y 0,49 (0,31; 0,79), respectivamente.

14.2 Carcinoma hepatocelular

La eficacia de CABOMETYX se evaluó en CELESTIAL (NCT01908426), un ensayo aleatorizado (2:1), de doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, en pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que habían recibido previamente sorafenib y tenían una insuficiencia hepática Clase A según Child Pugh. Se aleatorizaron a los pacientes para recibir CABOMETYX 60 mg por vía oral, una vez al día, o placebo, hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función de la etiología de la enfermedad (virus de la hepatitis B [HBV] con o sin virus de la hepatitis C [HCV] frente a HCV [sin HBV], frente a otras [sin HBV y HCV], de la región geográfica (Asia frente a otras regiones) y de la presencia de propagación extrahepática de la enfermedad o invasión macrovascular (sí frente a no). La medida principal del resultado de eficacia fue la supervivencia general (OS). Otras medidas de resultados fueron la supervivencia sin progresión (PFS) y la tasa de respuesta objetiva (ORR), según la evaluación de los investigadores de RECIST 1.1. Las evaluaciones de los tumores se llevaron a cabo cada ocho semanas.

En CELESTIAL, se aleatorizó un total de 707 pacientes: 470 para CABOMETYX y 237 para placebo. La mediana de edad era de 64 años (rango de 22 a 86 años), 82% eran hombres, 56% eran blancos y 34% asiáticos. El estado de evolución inicial de ECOG era 0 (53%) o 1 (47%). La etiología de HCC se atribuyó a HBV en el 38% de los pacientes y a HCV en el 21%; la etiología se atribuyó a causas distintas de HBV o HCV en un 40%. La invasión vascular macroscópica o la propagación tumoral extrahepática estuvo presente en un 78% de los pacientes y un 41% tenía niveles de alfa-fetoproteína (AFP, por sus siglas en inglés) de ≥400 mcg/L. Todos los pacientes recibieron primero sorafenib y un 27% recibió dos regímenes de terapia sistémica previos.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 22 y en las figuras 7 y 8.

Tabla 22: Resultados de eficacia de CELESTIAL

Criterio de valoración	CABOMETYX	Placebo
	N = 470	N = 237
Supervivencia general		
Número de fallecimientos, (%)	317 (67)	167 (70)
Mediana de OS en meses (IC del 95%)	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
Coeficiente de peligro (IC del 95%)[1]	0,76 (0,63; 0,92)	
Valor-p[2]	p=0,0049[3]	
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos, (%)	349 (74)	205 (86)
Enfermedad progresiva	284 (60)	186 (78)
Fallecimiento	65 (14)	19 (8)
Mediana de PFS en meses (IC del 95%)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
Coeficiente de peligro (IC del 95%)[1]	0,44 (0,36; 0,52)	
Valor-p[2]	p<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)		
ORR confirmado (solo respuestas parciales) (IC del 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 mediante el modelo de peligro proporcional de Cox.
[2] Prueba de Mantel-Cox estratificada por etiología de enfermedad (HBV [con o sin HCV], HCV (sin HBV] u otra), por región geográfica (Asia, otras regiones) y por presencia de propagación de la enfermedad extrahepática o invasión macrovascular (Sí, No), como factores de estratificación (según datos de IVRS).
[3] Nivel significativo = 0,021 para 78% de la información (484 muertes), con base en el método O'Brien-Fleming.
[4] Prueba exacta de Fisher.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia general en CELESTIAL

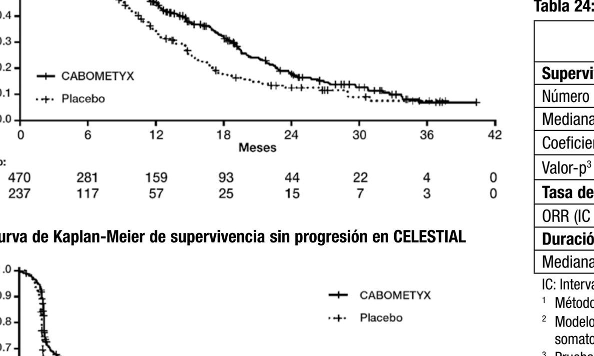
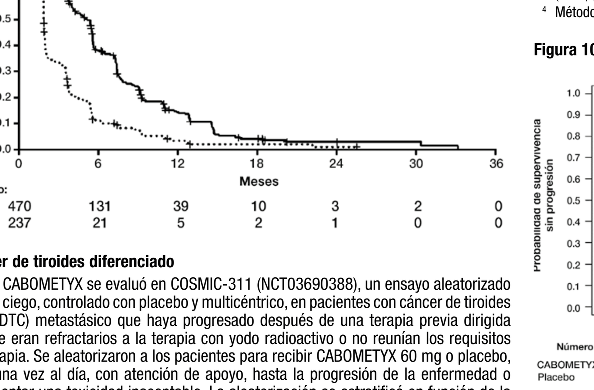


Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en CELESTIAL



14.3 Cáncer de tiroides diferenciado

La eficacia de CABOMETYX se evaluó en COSMIC-311 (NCT03690388), un ensayo aleatorizado (2:1), de doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (DTC) metastásico que haya progresado después de una terapia previa dirigida a VEGFR y que eran refractarios a la terapia con yodo radioactivo o no reunían los requisitos para dicha terapia. Se aleatorizaron a los pacientes para recibir CABOMETYX 60 mg o placebo, por vía oral, una vez al día, con atención de apoyo, hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función de la administración previa de lenvatinib (sí frente a no) y de la edad (≤65 años frente a >65 años). A los pacientes elegibles que fueron aleatorizados para recibir placebo se les permitió cambiar a CABOMETYX una vez confirmada la progresión de la enfermedad, con la autorización de un comité de revisión de radiología ciego independiente (BIRC). Las múltiples medidas principales del resultado de eficacia fueron supervivencia sin progresión (PFS) en la población ITT y tasa de respuesta objetiva (ORR) en los primeros 100 pacientes aleatorizados, según la evaluación del BIRC de RECIST 1.1. Las evaluaciones de los tumores se llevaron a cabo cada ocho semanas. La supervivencia general (OS) fue una medida de resultado descriptiva.

El análisis principal de PFS incluyó a 187 pacientes aleatorizados. Se llevó a cabo un análisis actualizado de PFS que incluyó a 258 pacientes aleatorizados. La mediana de edad era de 65 años (rango de 31 a 85 años); 53% eran mujeres, 70% blancos, 19% asiáticos, 2% negros, 2% indígenas estadounidenses o nativos de Alaska y 63% recibieron previamente lenvatinib. El estado de evolución inicial de ECOG era de 0 (46%) o 1 (54%), y un 93% de pacientes tenía enfermedad metastásica.

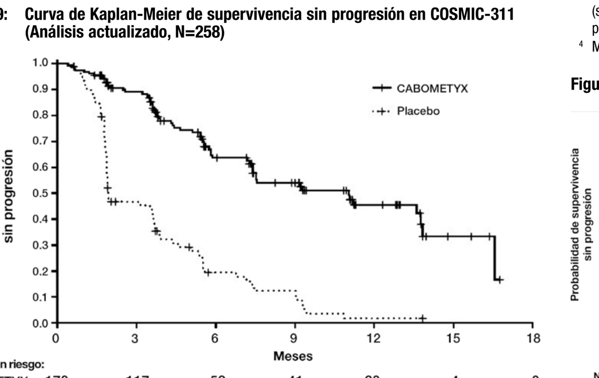
El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de PFS, aunque no pudo demostrar una mejora estadísticamente significativa de ORR en pacientes aleatorizados con CABOMETYX, en comparación con el placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 23 y en la figura 9.

Tabla 23: Resultados de eficacia de COSMIC-311

	Análisis principal		Análisis actualizado[1]	
	CABOMETYX (N=125)	Placebo (N=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebo (n=88)
Supervivencia sin progresión				
Número de eventos, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Mediana de PFS en meses (IC del 95%)	NR (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Coeficiente de peligro (IC del 95%)[2]	0,22 (0,14; 0,35)		0,22 (0,15; 0,31)	
Valor-p[3]	<0,0001			
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)				
Respuesta objetiva, % (IC del 95%)[4, 5]	15% (7%, 26%)	0% (0,0%, 11%)	18% (10%, 29%)	0% (0,0%, 11%)
Valor-p[6]	0,0281			

IC: Intervalo de confianza; NR: no alcanzado; NE: no susceptible de evaluarse
[1] No se realizaron pruebas estadísticas formales al momento del análisis actualizado.
[2] Estimado mediante el modelo de peligro proporcional de Cox.
[3] Prueba de Mantel-Cox estratificada por administración previa de lenvatinib (sí frente a no) y edad (≤65 años frente a >65 años).
[4] Todas las respuestas fueron parciales.
[5] La tasa de respuesta objetiva de la población de análisis fue de los primeros 100 pacientes aleatorizados (67 en el brazo CABOMETYX y 33 en el brazo placebo).
[6] Prueba exacta de Fisher comparada con una frontera alfa de 0,01.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en COSMIC-311 (Análisis actualizado, N=258)



14.4 Tumores neuroendocrinos

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

La eficacia de CABOMETYX para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) se evaluó en CABINET (NCT03375320), un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes con pNET irresecables, localmente avanzados o metastásicos, que presentaban progresión tras tratamiento previo. Los pacientes elegibles debían haber recibido al menos una terapia aprobada por la FDA (everolimus, sunitinib o lutecio Lu 177 dotatato), excluyendo los análogos de la somatostatina. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas o enfermedad epidural craneal, así como aquellos que hubieran recibido tratamiento previo con cabozantinib. También se excluyeron pacientes con hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa, anormalidades gastrointestinales, tumores con invasión al tracto gastrointestinal que pudieran aumentar el riesgo de hemorragia o perforación, y pacientes con tumores que invadían o rodeaban los principales vasos sanguíneos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:1) a recibir CABOMETYX 60 mg o placebo por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según el uso concurrente de análogos de la somatostatina (sí/no) y tratamiento previo con sunitinib (sí/no). Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 12 semanas. El estudio incluyó pacientes con tumores funcionales y no funcionales, y se permitió el uso de análogos de la somatostatina en dosis estables para control de los síntomas. A los pacientes elegibles que fueron asignados al brazo placebo se les permitió pasar al grupo CABOMETYX al confirmarse la progresión de la enfermedad mediante revisión central ciega y en tiempo real.

La principal medida del resultado de eficacia fue la supervivencia sin progresión (PFS), evaluada por un comité de revisión de radiología ciego independiente (BIRC) según RECIST 1.1. Las medidas adicionales del resultado de eficacia incluyeron tasa de respuesta global (ORR), duración de la respuesta (DOR) y supervivencia general (OS).

Un total de 99 pacientes con pNET fueron asignados aleatoriamente (2:1) a recibir CABOMETYX 60 mg (n=66) o placebo (n=33) por vía oral una vez al día. La mediana de edad fue de 60 años (rango: 29 a 79); el 57% eran hombres; el 83% eran blancos, el 6% negros o afroamericanos, el 4,0% asiáticos, el 1,0% indígenas estadounidenses o nativos de Alaska, el 1,0% nativos hawaianos u otros isleños del Pacífico, el 1,0% multirraciales, el 4,0% no reportados o desconocidos; y el 5% hispanos o latinos. En los 99 pacientes con pNET, el 27% había recibido una terapia sistémica previa, el 26% había recibido dos terapias sistémicas previas y el 46% había recibido tres o más terapias sistémicas previas.

Según la recomendación del Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad, el estudio CABINET se abrió antes del análisis final de eficacia preespecificado, y a todos los pacientes que permanecían en el brazo placebo se les permitió pasar al tratamiento con cabozantinib. Al momento de abrirlo, el ensayo demostró una mejora de importancia estadística en la supervivencia sin progresión (PFS) evaluada por el BIRC a favor de CABOMETYX frente al placebo. Se realizó un análisis actualizado de la supervivencia general (OS) una vez observados 49 fallecimientos. Los datos de OS no estaban maduros, con 32 fallecimientos (48%) en el brazo de CABOMETYX y 17 fallecimientos (52%) en el brazo placebo (HR para OS=1,01 [IC del 95%: 0,55; 1,83]). El 52% de los pacientes del brazo placebo pasaron a CABOMETYX en régimen abierto, lo que podría afectar la variable de OS.

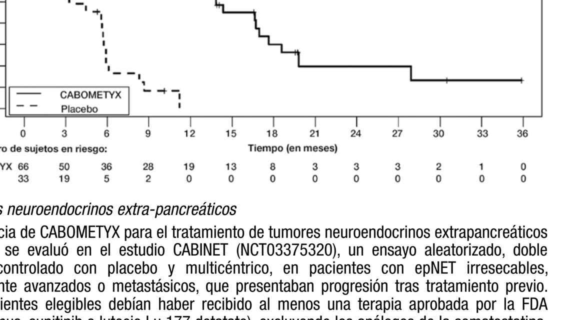
Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 24 y en la figura 10.

Tabla 24: Resultados de eficacia en pacientes con pNET en CABINET

	CABOMETYX (N=66)	Placebo (N=33)
Supervivencia sin progresión (PFS, por sus siglas en inglés)		
Número de eventos, (%)	33 (50)	26 (79)
Mediana (IC del 95%)[1], en meses	13,8 (8,9; 17,0)	3,3 (2,8; 5,7)
Coeficiente de peligro (IC del 95%)[2]	0,22 (0,12; 0,41)	
Valor-p[3]	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)		
ORR (IC del 95%)[4], %	18 (10; 30)	0 (0; 11)
Duración de respuesta (DR)		
Mediana (IC del 95%)[1], en meses	11,4 (6,1; NE)	NE

IC: Intervalo de confianza; NE: no susceptible de evaluarse
[1] Método Kaplan-Meier
[2] Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado según el uso concurrente de análogos de somatostatina (SSA) (sí/no) y la terapia previa con sunitinib (sí/no)
[3] Prueba de Mantel-Cox estratificada según el uso concurrente de análogos de somatostatina (SSA) (sí/no) y la terapia previa con sunitinib (sí/no) (comparada con un alfa unilateral = 0,001)
[4] Método Clopper-Pearson

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en pacientes con pNET en CABINET



Tumores neuroendocrinos extra-pancreáticos

La eficacia de CABOMETYX para el tratamiento de tumores neuroendocrinos extrapancreáticos (epNET) se evaluó en el estudio CABINET (NCT03375320), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, en pacientes con epNET irresecables, localmente avanzados o metastásicos, que presentaban progresión tras tratamiento previo. Los pacientes elegibles debían haber recibido al menos una terapia aprobada por la FDA (everolimus, sunitinib o lutecio Lu 177 dotatato), excluyendo los análogos de la somatostatina. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas o enfermedad epidural craneal, así como aquellos que hubieran recibido tratamiento previo con cabozantinib. También se excluyeron pacientes con hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa, anormalidades gastrointestinales, tumores con invasión al tracto gastrointestinal que pudieran aumentar el riesgo de hemorragia o perforación, y pacientes con tumores que invadían o rodeaban los principales vasos sanguíneos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:1) a recibir CABOMETYX 60 mg o placebo por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta experimentar una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según el uso concurrente de análogos de la somatostatina (sí/no) y el sitio primario del tumor (tracto gastrointestinal medio o desconocido frente a tracto gastrointestinal no medio/pulmón/otros). Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 12 semanas. El estudio incluyó pacientes con tumores funcionales y no funcionales, y se permitió el uso de análogos de la somatostatina en dosis estables para control de los síntomas. A los pacientes elegibles que fueron asignados al brazo placebo se les permitió pasar al grupo de CABOMETYX al confirmarse la progresión de la enfermedad mediante revisión central ciega y en tiempo real.

La principal medida del resultado de eficacia fue la supervivencia sin progresión (PFS), evaluada por un comité de revisión de radiología ciego independiente (BIRC) según RECIST 1.1. Las medidas adicionales del resultado de eficacia incluyeron tasa de respuesta global (ORR), duración de la respuesta (DOR) y supervivencia general (OS).

Un total de 199 pacientes con epNET fueron asignados aleatoriamente (2:1) a recibir CABOMETYX 60 mg (n=132) o placebo (n=67) por vía oral una vez al día. La mediana de edad era de 66 años (rango de 28 a 86 años); 51% eran mujeres, 84% blancos, 8% negros, 2,0% asiáticos, 6% tenía raza desconocida o no reportada, y el 8% hispanos o latinos. Los sitios primarios del tumor fueron intestino delgado (34%) incluyendo duodeno, yeyuno e íleon; pulmón (20%); timo (5%); recto (6%); ciego (2,0%); estómago (3,0%); colon no cecal (1,0%); apéndice (0,5%); otros (18%); y desconocido (12%). En los 199 pacientes con epNET, el 46% había recibido una terapia sistémica previa, el 29% había recibido dos terapias sistémicas previas y el 25% había recibido tres o más terapias sistémicas previas.

El ensayo demostró una mejora de importancia estadística en la PFS evaluada por el BIRC, a favor de CABOMETYX frente al placebo. Se realizó un análisis actualizado de OS tras observarse 123 fallecimientos. Los datos de OS no estaban maduros, con 83 fallecimientos (63%) en el brazo CABOMETYX y 40 fallecimientos (60%) en el brazo placebo (HR para OS=1,05 [IC del 95%: 0,71; 1,54]). El 37% de los pacientes del brazo placebo pasaron a CABOMETYX en régimen abierto, lo que podría afectar la variable de OS.

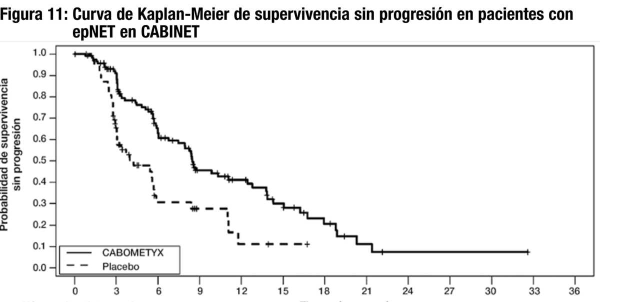
Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 25 y en la figura 11.

Tabla 25: Resultados de eficacia en pacientes con epNET en CABINET

	CABOMETYX (N=132)	Placebo (N=67)
Supervivencia sin progresión (PFS, por sus siglas en inglés)		
Número de eventos, (%)	68 (52)	39 (58)
Mediana (IC del 95%)[1], en meses	8,5 (6,8; 12,5)	4,2 (3,0; 5,7)
Coeficiente de peligro (IC del 95%)[2]	0,40 (0,26; 0,61)	
Valor-p[3]	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)		
ORR (IC del 95%)[4], %	5 (2,2; 11)	0 (0; 5)
Duración de respuesta (DR)		
Mediana (IC del 95%)[1], en meses	8,3 (4,5; NE)	NE

IC: Intervalo de confianza; NE: no susceptible de evaluarse
[1] Método Kaplan-Meier
[2] Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado según el uso concurrente de análogos de somatostatina (SSA) (sí/no) y el sitio primario (tracto gastrointestinal medio/desconocido vs. tracto gastrointestinal no medio/pulmón/otros)
[3] Prueba de Mantel-Cox estratificada según el uso concurrente de análogos de somatostatina (SSA) (sí/no) y el sitio primario (tracto gastrointestinal medio/desconocido vs. tracto gastrointestinal no medio/pulmón/otros) (comparada con un alfa unilateral = 0,001)
[4] Método Clopper-Pearson

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en pacientes con epNET en CABINET



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

CABOMETYX se presenta de la siguiente manera:

En tabletas de 60 mg amarillas, cubiertas, con forma oval y sin muesca, con el grabado "XL" en uno de los lados y "60" en el otro lado; disponibles en

frascos de 30 tabletas:
NDC 42388-023-26

frasco de 30 tabletas envasado en caja de cartón: NDC 42388-023-46

En tabletas de 40 mg amarillas, cubiertas, con forma triangular y sin muesca, con el grabado "XL" en uno de los lados y "40" en el otro lado; disponibles en

frascos de 30 tabletas:
NDC 42388-025-26

frasco de 30 tabletas envasado en caja de cartón: NDC 42388-025-46

En tabletas de 20 mg amarillas, cubiertas, con forma redonda y sin muesca, con el grabado "XL" en uno de los lados y "20" en el otro lado; disponibles en

frascos de 30 tabletas:
NDC 42388-024-26

frasco de 30 tabletas envasado en caja de cartón: NDC 42388-024-46

Almacenar CABOMETYX entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten amplitudes de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [ver la temperatura ambiente controlada según la Farmacopea de EE. UU.].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el prospecto del paciente aprobado por la FDA (Información para pacientes).

- Hemorragia: Instruir a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica para buscar atención inmediata ante signos o síntomas de sangrado o hemorragia grave inusual *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- Perforaciones y fístulas: Informar a los pacientes que durante el tratamiento con CABOMETYX pueden surgir trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento y aconsejarles que busquen atención médica de inmediato si experimentan dolor abdominal persistente o grave, dado que se han reportado casos de perforación gastrointestinal y fístulas en pacientes que toman CABOMETYX *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*.
- Eventos tromboembólicos: Se han reportado eventos trombóticos venosos y arteriales. Aconsejar a los pacientes que reporten signos o síntomas de trombosis arterial. Se han informado eventos tromboembólicos venosos, incluida embolia pulmonar. Aconsejar a los pacientes contactar a su proveedor de atención médica en caso de presentarse disnea, dolor de pecho o edema de miembros *[ver Advertencias y precauciones (5.3)]*.
- Hipertensión y crisis hipertensiva: Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hipertensión. Aconsejar a los pacientes a realizarse un control de presión sanguínea de rutina y a ponerse en contacto con su proveedor de atención médica si la presión sanguínea es elevada o si experimentan signos o síntomas de hipertensión *[ver Advertencias y precauciones (5.4)]*.
- Insuficiencia cardíaca: Informar a los pacientes que CABOMETYX puede causar insuficiencia cardíaca. Aconsejarles que llamen de inmediato a su proveedor de atención médica ante signos o síntomas asociados a la insuficiencia cardíaca *[ver Advertencias y precauciones (5.5)]*.
- Diarrea: Aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica ante los primeros signos de heces poco consistentes o blandas, o un aumento de la frecuencia de las evacuaciones *[ver Advertencias y precauciones (5.6)]*.
- Eritrodisestesia palmoplantar: Aconsejar a los pacientes que contacten a su proveedor de atención médica ante erupciones progresivas o intolerables *[ver Advertencias y precauciones (5.7)]*.
- Hepatotoxicidad: Aconsejar a los pacientes que contacten a su proveedor de atención médica ante ictericia, náuseas o vómitos intensos o moretones o hemorragia *[ver Advertencias y precauciones (5.8)]*.
- Insuficiencia adrenal: Aconsejar a los pacientes que reciben nivolumab que contacten a su proveedor de atención médica de inmediato si presentan signos o síntomas de insuficiencia adrenal *[ver Advertencias y precauciones (5.9)]*.
- Proteinuria: Aconsejar a los pacientes que contacten a su proveedor de atención médica ante signos o síntomas de proteinuria *[ver Advertencias y precauciones (5.10)]*.
- Osteonecrosis mandibular: Informar a los pacientes acerca de las buenas prácticas de higiene bucal. Aconsejarles que llamen de inmediato a su proveedor de atención médica ante signos o síntomas asociados a la osteonecrosis mandibular *[ver Advertencias y precauciones (5.11)]*.
- Deterioro de la cicatrización de heridas: Informar a los pacientes que CABOMETYX puede deteriorar la cicatrización de heridas. Aconsejarles que informen a su proveedor de atención médica sobre cualquier procedimiento quirúrgico programado *[ver Posología y administración (2.1), Advertencias y precauciones (5.12)]*.
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible: Aconsejar a los pacientes que contacten a su proveedor de atención médica de inmediato ante la aparición de una nueva función neurológica o su empeoramiento *[ver Advertencias y precauciones (5.13)]*.
- Disfunción tiroidea: Informar a los pacientes que CABOMETYX puede causar disfunción tiroidea y que deben controlar la función de sus tiroides regularmente durante el tratamiento. Aconsejarles que llamen de inmediato a su proveedor de atención médica ante signos o síntomas asociados a la disfunción tiroidea *[ver Advertencias y precauciones (5.14)]*.
- Hipocalcemia: Informar a los pacientes que CABOMETYX puede causar bajos niveles de calcio y que deben controlar sus niveles de calcio sérico regularmente durante el tratamiento. Aconsejarles que llamen de inmediato a su proveedor de atención médica ante signos o síntomas asociados a la hipocalcemia *[ver Advertencias y precauciones (5.15)]*.
- Toxicidad embriofetal:
  - Informar a mujeres con posibilidad de embarazo sobre el posible riesgo para el feto. Aconsejarles que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado *[ver Advertencias y precauciones (5.16), Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.
  - Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos de anticoncepción eficaces durante el tratamiento con CABOMETYX y durante cuatro meses después de la dosis final *[ver Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.
- Lactancia: Aconsejar a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con CABOMETYX y durante cuatro meses después de la dosis final *[ver Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.
- Interacciones farmacológicas: Aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos recetados o de venta libre, vitaminas o productos herbales que toman. Informarles a los pacientes que eviten el pomelo, el jugo de pomelo y la hierba de San Juan *[ver Interacciones farmacológicas (7.1)]*.

Información importante sobre administración

- Instruir a los pacientes que tomen CABOMETYX con el estómago vacío, al menos una hora antes o al menos dos horas después de las comidas.

Elaborado para Exelixis, Inc. Alameda, CA 94502 CA-1957-7