

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película. CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película. CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 15,54 mg de lactosa. CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 40 mg de cabozantinib. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 31,07 mg de lactosa. CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 60 mg de cabozantinib. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 46,61 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos son amarillos, de forma redonda sin ranura, y con la inscripción « XL » en una cara del comprimido y « 20 » en la otra. CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos son amarillos, de forma triangular sin ranura, y con la inscripción « XL » en una cara del comprimido y « 40 » en la otra. CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos son amarillos, de forma ovalada sin ranura, y con la inscripción « XL » en una cara del comprimido y « 60 » en la otra. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Carcinoma de células renales (CCR).** CABOMETYX está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado: en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado. En adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). **Carcinoma hepatocelular (CHC).** CABOMETYX está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con CABOMETYX se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos. **Posología.** CABOMETYX (cabozantinib) comprimidos y COMETRIQ (cabozantinib) cápsulas no son bioequivalentes y no se deben utilizar de manera intercambiable (ver propiedades farmacocinéticas). En caso de que un paciente deba cambiar de cabozantinib cápsulas a cabozantinib comprimidos, el paciente debe continuar con una dosis de CABOMETYX que no exceda de 60 mg o la dosis de COMETRIQ actual (la que sea menor). Para el CCR y el CHC, la dosis recomendada de CABOMETYX es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables. El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETYX (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common terminology criteria for adverse events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de acontecimientos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables. Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

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

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

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Medicamentos concomitantes.** Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4. Se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo. **Poblaciones especiales.** **Pacientes de edad avanzada.** No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). **Raza.** No es necesario ajustar la dosis en función de la etnia. **Pacientes con insuficiencia renal.** Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población. **Pacientes con insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis. Dado que sólo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes. **Pacientes con insuficiencia cardíaca.** Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto. **Forma de administración.** CABOMETYX es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar CABOMETYX y una hora después de hacerlo. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Lista de excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Dado que la mayoría de las reacciones adversas se manifiestan en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (SEPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos). En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y un 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días. En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN). En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, se produjeron reducciones de dosis e interrupciones de la dosis en el 62% y el 84%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CELESTIAL). Se requirieron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de la dosis fue de 28 días. Se recomienda un control más estrecho en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. **Efectos hepáticos.** En pacientes tratados con cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumentos en alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y vigilar de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con empeoramiento de las pruebas de función hepática que se considera relacionado con el tratamiento con cabozantinib (cuando no hay una causa alternativa evidente), se deben seguir las pautas de modificación de dosis de la Tabla 1. Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. No se recomienda el uso de Cabometyx en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que cabozantinib no se ha estudiado en esta población y la exposición puede aumentar en estos pacientes. **Encefalopatía hepática.** En el estudio de CHC (CELESTIAL), la encefalopatía hepática se notificó con mayor frecuencia en el grupo de cabozantinib que en el

de placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, apetito disminuido y anomalías electrolíticas. En pacientes con CHC con hígado comprometido, estos efectos no hepáticos pueden ser factores desencadenantes del desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática. **Perforaciones y fistulas.** Se han observado perforaciones y fistulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fistulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fistula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fistula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada. **Trastornos gastrointestinales (GI).** Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor oral fueron algunas de las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia. Se debe implementar un tratamiento médico inmediato, que incluya tratamiento de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. En caso de reacciones adversas GI significativas persistentes o recurrentes se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la interrupción permanente de cabozantinib (ver Tabla 1). **Acontecimientos tromboembólicos.** Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial, en algunos casos letales, con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa. **Hemorragia.** Se han observado casos de hemorragia grave, algunas veces mortales, con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten o estén en riesgo de sufrir una hemorragia considerable. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron acontecimientos hemorrágicos letales con una mayor incidencia con cabozantinib que con placebo. Los factores de riesgo que predisponen a la hemorragia grave en la población con CHC avanzado pueden incluir la invasión tumoral de los vasos sanguíneos principales y la presencia de cirrosis hepática subyacente que provoca varices esofágicas, hipertensión portal y trombocitopenia. El estudio CELESTIAL excluyó a los pacientes con tratamiento concomitante anticoagulante o antiagregantes plaquetarios. También se excluyeron de este estudio los sujetos con varices no tratadas o tratadas de forma incompleta, varices con sangrado o alto riesgo de sangrado. **Aneurismas y disecciones arteriales.** El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. **Trombocitopenia.** En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó trombocitopenia y disminución de plaquetas. Durante el tratamiento con cabozantinib se deben controlar los niveles de plaquetas y la dosis se debe modificar en función de la gravedad de la trombocitopenia (ver Tabla 1). **Complicaciones de cicatrización.** Se han observado complicaciones de cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica. **Hipertensión.** Se han observado casos de hipertensión con la utilización de cabozantinib. La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva. **Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar (SEPP).** Se han observado casos de síndrome de eritrodismesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1. **Proteinuria.** Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico. **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.** Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR. **Prolongación del intervalo QT.** Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos). **Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio.** Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1). **Inductores e inhibidores de CYP3A4.** Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib. **Sustratos de la glucoproteína P.** Cabozantinib fue inhibidor (IC₅₀ = 7,0 μM), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentan, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaftán) mientras reciban cabozantinib. **Inhibidores de MRP2.** La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina). **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib.** **Inhibidores e inductores de CYP3A4.** La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29 %) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución. La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77 %. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib. **Agentes modificadores del pH gástrico.** La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBPs, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con cabozantinib. **Inhibidores de MRP2.** Los datos de estudios *in vitro* demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. **Quelantes de las sales biliares.** Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colessevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales. **Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos.** No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR. **Sustratos de la glucoproteína P.** Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedarse embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse "métodos anticonceptivos eficaces", deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera. **Embarazo.** No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos. Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe utilizar cabozantinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con cabozantinib. **Lactancia.** Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. **Fertilidad.** No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos. Se debe aconsejar a los pacientes de ambos sexos que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Con el tratamiento con cabozantinib se han asociado reacciones adversas como fatiga y debilidad. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas graves asociadas con el medicamento más frecuentes en la población con CCR (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, hipertensión, deshidratación, hiponatremia, náuseas, apetito disminuido, embolismo, fatiga, hipomagnesemia, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (SEPP). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, hipertensión, fatiga, AST elevada, ALT elevada, náuseas, apetito disminuido, SEPP, disgeusia, recuento de plaquetas disminuido, estomatitis, anemia, vómitos, peso disminuido, dispepsia, y estreñimiento. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%). Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, astenia y diarrea. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, fatiga, apetito disminuido, hipertensión y náuseas. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos en pacientes tratados con cabozantinib.

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | No conocida |
|--|--|---|------------------------------------|-------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | absceso | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | anemia | trombocitopenia neutropenia | linfopenia | |
| Trastornos endocrinos | hipotiroidismo | | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia | deshidratación hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia hiperglucemia, hipoglucemia | | |
| Trastornos del sistema nervioso | disgeusia, cefalea, mareos | neuropatía periférica sensitiva | convulsiones | accidente cerebrovascular |
| Trastornos del oído y el laberinto | | tinnitus | | |
| Trastornos cardíacos | | | | infarto de miocardio |
| Trastornos vasculares | Hipertensión, hemorragia | trombosis venosa, trombosis arterial | | Aneurismas y disecciones arteriales |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | disfonía, disnea, tos | embolia pulmonar | | |
| Trastornos gastrointestinales | diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen | perforación gastrointestinal, fístula, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca | pancreatitis, glosodinia | |
| Trastornos hepatobiliares | | encefalopatía hepática | hepatitis colestática | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, erupción | prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | dolor en una extremidad | espasmos musculares, artralgia | osteonecrosis de la mandíbula | |
| Trastornos renales y urinarios | | proteinuria | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico | | | |
| Exploraciones complementarias | peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada | ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, disminución del recuento de leucocitos en sangre | aumento de triglicéridos en sangre | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | herida complicada | |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo y en CHC tras terapia sistémica previa. **Perforación gastrointestinal (GI).** En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9% (3/331) de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas. En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con cabozantinib (4/467). Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas. Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib. **Encefalopatía hepática.** En el estudio de CHC (CELESTIAL), se

notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas. No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR (METEOR y CABOSUN). **Diarrea.** En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa (METEOR), se notificó diarrea en el 74% de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (245/331); acontecimientos de grado 3-4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas. En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con cabozantinib (251/467), acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y suspensiones en el 84/467 (18%), 69/467 (15%) y 5/467 (1%) de los sujetos, respectivamente. **Fístulas.** En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas. En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron fístulas en el 1,5% (7/467) de los pacientes con CHC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas. En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales. **Hemorragia.** En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (7/331). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas. En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib. En el estudio de CHC (CELESTIAL), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas. En el programa clínico de cabozantinib ha habido incidencias de hemorragias letales. **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).** No se notificó ningún caso de SLPR en los estudios METEOR o CABOSUN o CELESTIAL, pero se han notificado de forma rara casos de SLPR en otros estudios clínicos (en 2/4872 sujetos; 0,04%). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **Sobredosis.** No existe un tratamiento específico para la sobredosis de cabozantinib. No se han establecido los posibles síntomas de sobredosis. En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de cabozantinib y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad semanal como mínimo, o la que se considere apropiada para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente. **DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Contenido del comprimido.** Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; Hidroxipropilcelulosa; Croscarmelosa sódica; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio. **Recubrimiento con película:** Hipromelosa 2910; Dióxido de titanio (E171); Triacetina; Óxido de hierro amarillo (E172). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blister de PVC/PCTFE con parte posterior de papel de aluminio de apertura por presión, que contiene 7 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene 4 blísteres con 28 comprimidos recubiertos con película. Frasco de HDPE con cierre de polipropileno de seguridad a prueba de niños y tres cartuchos de desecante de gel de sílice. Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Ipsen Pharma. 65 quai Georges Gorse. 92100 Boulogne- Billancourt. Francia. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1136/001; EU/1/16/1136/002. CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1136/003; EU/1/16/1136/004. CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1136/005; EU/1/16/1136/006. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACION.** Fecha de la primera autorización: 9 septiembre 2016. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Fecha de la revisión del texto: 19/09/2019. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. **PRESENTACIONES Y PRECIO.** Cabometyx 20 mg, 40 y 60 comprimidos recubiertos con película, frasco de 30 comprimidos. PVL: 6.400 €. PVP IVA: 6.714,15 €. **Pendiente de precio y reembolso en el tratamiento CCR sin terapia previa y en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.