

# **CABOMETYX<sup>®</sup>**

**BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA**

**Comprimido revestido**

**20 mg, 40mg e 60 mg**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

# CABOMETRYX<sup>®</sup>

## levomalato de cabozantinibe

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos nas concentrações de 20 mg, 40 mg e 60 mg.

Embalagem com 30 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

**CABOMETRYX<sup>®</sup> 20 mg:** cada comprimido revestido contém 25,34 mg de levomalato de cabozantinibe equivalente a 20 mg de cabozantinibe.

**CABOMETRYX<sup>®</sup> 40 mg:** cada comprimido revestido contém 50,69 mg de levomalato de cabozantinibe equivalente a 40 mg de cabozantinibe.

**CABOMETRYX<sup>®</sup> 60 mg:** cada comprimido revestido contém 76,03 mg de levomalato de cabozantinibe equivalente a 60 mg de cabozantinibe.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, hiprolose, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, água purificada, Opadry<sup>®</sup> yellow (hipromelose, dióxido de titânio, triacetina e óxido de ferro amarelo).

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Carcinoma de Células Renais (CCR)

CABOMETRYX<sup>®</sup> é indicado como monoterapia para o tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado:

- Em adultos não tratados previamente com risco intermediário ou alto;
- Em adultos após tratamento prévio com inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

CABOMETRYX<sup>®</sup> em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado.

Carcinoma Hepatocelular (CHC)

CABOMETRYX<sup>®</sup> é indicado como monoterapia para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos que foram previamente tratados com tosilato de sorafenibe.

## Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT)

CABOMETYX® é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo (RAI) que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### No carcinoma de células renais após terapia prévia direcionada com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

Os resultados do estudo METEOR<sup>1,2</sup>, de fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico indicaram uma melhora significativa na sobrevida global (SG) dos pacientes com CCR (N=330) tratados com CABOMETYX® em comparação com os tratados com everolimo (N=328) após terapia prévia direcionada com fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (Tabela 1 e Figura 1). A sobrevida livre de progressão (SLP) foi avaliada por um comitê de revisão de radiologia independente em caráter cego. Os desfechos secundários de eficácia foram taxa de resposta objetiva (TRO) e sobrevida global (SG). As avaliações do tumor foram realizadas a cada 8 semanas durante os primeiros 12 meses, depois disso a cada 12 semanas. As características basais demográficas e da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A duração mediana do tratamento foi de 7,6 meses (intervalo 0,3 - 20,5) para pacientes tratados com CABOMETYX® e de 4,4 meses (intervalo 0,21 - 18,9) para pacientes tratados com everolimo. As durações medianas do acompanhamento para sobrevida global e segurança foram 18,7 meses (16,1 – 21,1) e 18,8 meses (16,0 – 21,1), respectivamente.

As taxas de resposta objetiva foram de 17% com cabozantinibe versus 3% com everolimo (P <0,0001). A sobrevida global mediana foi de 21,4 meses no grupo cabozantinibe vs 16,5 meses no grupo everolimo (Taxa de Risco (TR) = 0,66, P = 0,00026). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 7,4 meses com cabozantinibe vs 3,9 meses com everolimo (TR = 0,51, P <0,0001). Tratamento sistêmico contra o câncer foi utilizado em 50% do grupo cabozantinibe e em 55% do grupo everolimo após a descontinuação do tratamento em estudo. Uma análise interina planejada mostrou que a sobrevida global foi mais longa com cabozantinibe do que com everolimo (taxa de risco para morte, 0,67; IC 95%, 0,51 a 0,89; P = 0,005), mas não ultrapassou o limite de significância para a análise interina.

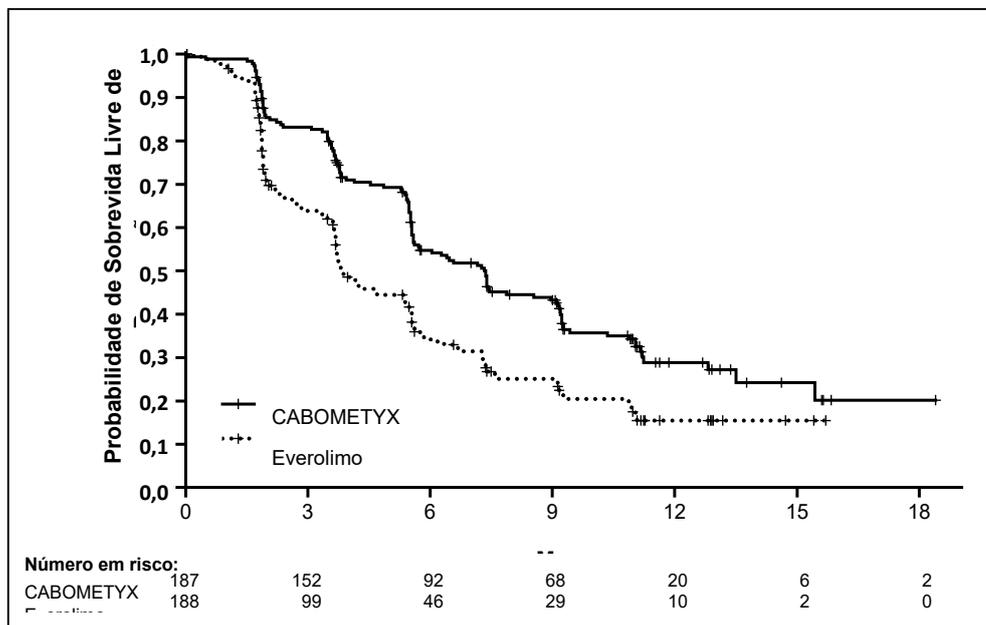
Os resultados da taxa de resposta objetiva estão resumidos na Tabela 2.

**Tabela 1: Resumo dos resultados da Sobrevida Livre de Progressão de acordo com o comitê de revisão de radiologia independente.**

Desfecho	Sobrevida Livre de Progressão (SLP)			
	População de análise primária		População de intenção de tratar	
	CABOMETYX®	Everolimo	CABOMETYX®	Everolimo
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
SLP mediana (IC 95%), meses	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
TR (IC 95%), valor de p <sup>1</sup>	0,58 (0,45, 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p<0,0001	

<sup>1</sup> teste estratificado log-rank SLP = Sobrevida livre de progressão TR = Taxa de Risco IC = Intervalo de Confiança

**Figura 1: Curva de Kaplan Meier para a sobrevida sem progressão da doença de acordo com o comitê de revisão de radiologia independente (primeiros 375 pacientes randomizados).**

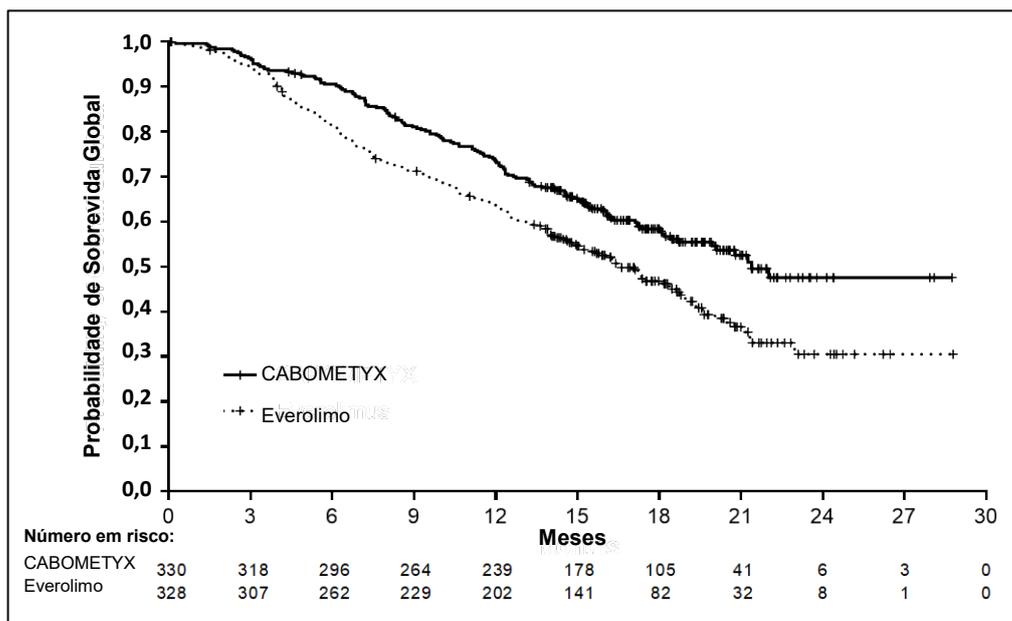


**Tabela 2: Resumo dos achados de Taxa de Resposta Objetiva (TRO) de acordo com o comitê de revisão de radiologia independente (CRI) e a revisão do investigador.**

Análise primária	Taxa de Resposta Objetiva			
	População de intenção de tratar		Revisão do Investigador	
	CABOMETYX®	Everolimo	CABOMETYX®	Everolimo
<b>Desfecho</b>				
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
TRO (apenas resposta parcial) (IC 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
Valor de p <sup>1</sup>	p<0,0001		p< 0,0001	
Resposta parcial	17%	3%	24%	4%
Tempo médio para primeira resposta, meses (IC 95%)	1,91 (1,6, 11,0)	2,14 (1,9, 9,2)	1,91 (1,3, 9,8)	3,50 (1,8, 5,6)
Doença estável como melhor resposta	65%	62%	63%	63%
Doença progressiva como melhor resposta	12%	27%	9%	27%

<sup>1</sup> teste qui-quadrado

Figura 2: curva Kaplan-Meier de sobrevida global em pacientes com CCR.



#### Bibliografia:

1. Choueiri TK, *et al*; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814-23.
2. Choueiri TK, *et al*; METEOR Investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:917-27, 2016.

#### No carcinoma de células renais não tratado previamente

A segurança e a eficácia do CABOMETYX<sup>®</sup> para o tratamento do carcinoma de células renais não tratado previamente também foram avaliadas em um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, comparativo com sunitinibe - estudo CABOSUN<sup>3</sup>. Os pacientes (N=157) com CCR metastático ou localmente avançado não tratado previamente com um componente celular evidente foram randomizados (1:1) para receber CABOMETYX<sup>®</sup> (N=79; 60 mg uma vez ao dia) ou sunitinibe (N=78; 50 mg uma vez ao dia; 4 semanas com tratamento, 2 semanas sem). Os pacientes tinham que apresentar uma doença de risco intermediário ou baixo de acordo com os critérios do *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). Os pacientes foram estratificados por grupo de risco do IMDC e presença de metástases ósseas (sim/não). Aproximadamente 75% dos pacientes foram submetidos a nefrectomia antes do início do tratamento. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP). Os desfechos secundários de eficácia foram taxa de resposta objetiva (TRO) e sobrevida global (SG). As avaliações do tumor foram realizadas a cada 12 semanas. As características basais demográficas e da doença foram semelhantes entre os grupos de CABOMETYX<sup>®</sup> e sunitinibe. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (78%) com idade mediana de 62 anos.

Uma melhora estatisticamente significativa na SLP, avaliada retrospectivamente por um Comitê de Radiologia Independente (CRI) em caráter cego, foi demonstrada para o CABOMETYX<sup>®</sup> em comparação com o sunitinibe (Figura 3 e Tabela 3). Os resultados da análise da SLP determinada pelo investigador e da análise determinada pelo CRI foram consistentes (Tabela 3). A SLP mediana (sobrevida livre de progressão) aumentou significativamente com cabozantinibe em comparação com sunitinibe (8,6 vs 5,3 meses) e foi associada com uma redução de 34% na taxa de progressão ou morte (taxa de risco ajustada, 0,66; IC 95%, 0,46 a 0,95; P unilateral = 0,012). A taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 46% (IC 95%, 34 a 57) para CABOMETYX<sup>®</sup> e de 18% (IC 95%, 10 a 28) para sunitinibe.

**Tabela 3: Resultados de eficácia no CCR não tratado previamente (população ITT, CABOSUN).**

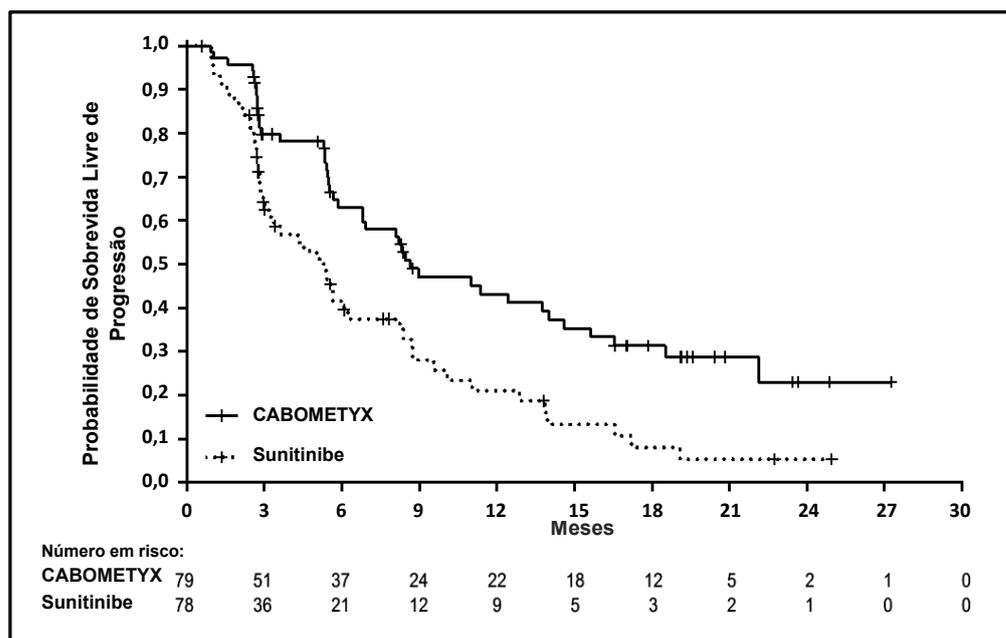
	<b>CABOMETYX<sup>®</sup></b> (N=79)	<b>Sunitinibe</b> (N=78)
<b>Sobrevida livre de progressão (SLP) pelo CRI<sup>a</sup></b>		
SLP mediana em meses (IC 95%)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
TR (IC 95%); estratificado <sup>b,c</sup>	0,48 (0,32, 0,73)	
Valor de p da classificação logarítmica bilateral: estratificado <sup>b</sup>	p=0,0005	
<b>Sobrevida livre de progressão (SLP) por investigador</b>		
SLP mediana em meses (IC 95%)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
TR (IC 95%); estratificado <sup>b,c</sup>	0,56 (0,37, 0,83)	
Valor de p da classificação logarítmica bilateral: estratificado <sup>b</sup>	p=0,0042	
<b>Sobrevida Global (SG)</b>		
SG mediana em meses (IC 95%)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,4)
TR (IC 95%); estratificado <sup>b,c</sup>	0,74 (0,47, 1,14)	
<b>Taxa de resposta objetiva (TRO) n (%) pelo CRI</b>		
Respostas completas	0	0
Respostas parciais	16 (20)	7 (9)
TRO (apenas respostas parciais)	16 (20)	7 (9)
Doença estável	43 (54)	30 (38)
Doença progressiva	14 (18)	23 (29)
<b>Taxa de resposta objetiva (TRO) n (%) pelo investigador</b>		
Respostas completas	1 (1)	0
Respostas parciais	25 (32)	9 (12)
TRO (apenas respostas parciais)	26 (33)	9 (12)
Doença estável	34 (43)	29 (37)
Doença progressiva	14 (18)	19 (24)

<sup>a</sup> De acordo com recomendações da UE

<sup>b</sup> Fatores de estratificação de acordo com o IxRS compreendem categorias de risco do IMDC [risco intermediário, risco ruim e metástase óssea (sim, não)]

<sup>c</sup> Estimado usando o modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação de acordo com IxRS. Proporção de risco < 1 indica sobrevida livre de progressão em favor do cabozantinibe.

**Figura 3: Curva de Kaplan Meier para a sobrevida livre de progressão pelo CRI em participantes com CCR não tratado previamente**



#### Bibliografia:

- Choueiri TK, *et al.* Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):591-7.
- Choueiri TK, *et al.* Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomized trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115-25.
- Corrigendum to ‘Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update’ [Eur J Cancer 94 (May 2018) 115–125]. *Eur J Cancer*. 2018 November ; 103: 287. doi:10.1016/j.ejca.2018.09.022.

#### No uso combinado de CABOMETYX® com nivolumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado

A segurança e eficácia de cabozantinibe 40 mg, em combinação com nivolumabe 240 mg para o tratamento de primeira linha de CCR avançado/metastático, foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado, aberto (CA2099ER). O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) com CCR avançado ou metastático, com componente de células claras, grau de “Karnofsky Performance Status” (KPS) > 70% e doença mensurável de acordo com RECIST v1.1, independentemente de seu status PD-L1 ou grupo de risco IMDC. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou outras condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica; pacientes que tiveram tratamento anterior com um anticorpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4, hipertensão mal controlada, apesar da terapia anti-hipertensiva; metástases cerebrais ativas e insuficiência adrenal não controlada. Os pacientes foram estratificados por pontuação prognóstica IMDC, expressão do tumor PD-L1 e região.

Um total de 651 pacientes foram randomizados para receber cabozantinibe 40 mg uma vez ao dia por via oral em combinação com nivolumabe 240 mg (n = 323) administrado por via intravenosa, a cada 2 semanas, ou sunitinibe (n = 328) 50 mg por dia, administrado por via oral, durante 4 semanas, seguido por 2 semanas sem administração. O tratamento continuou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável com a administração de nivolumabe até 24 meses. O tratamento além da progressão definida pelo RECIST versão 1.1, avaliada pelo investigador, era permitido se o paciente tivesse um benefício clínico e tolerasse a droga do estudo, conforme determinado pelo investigador. A primeira avaliação do tumor pós-linha de base foi realizada em 12 semanas ( $\pm 7$  dias) após a randomização. As

avaliações subsequentes do tumor ocorreram a cada 6 semanas ( $\pm 7$  dias) até a semana 60, depois a cada 12 semanas ( $\pm 14$  dias) até progressão radiográfica, confirmada pela revisão em caráter cego do Comitê de Radiologia Independente (CRI).

As características da linha de base foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A mediana da idade foi de 62 anos (variação: 29-90) com 40,9%  $\geq 65$  anos e 9%  $\geq 75$  anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (77,1%) e caucasiano (81,9%), e 20,4% e 79,6% dos pacientes tinham KPS basal de 70 a 80% e 90 a 100%, respectivamente. A duração média do tratamento foi de 14,26 meses (intervalo: 0,2-27,3 meses) para a associação de cabozantinibe e nivolumabe e foi de 9,23 meses (intervalo: 0,8-27,6 meses) em pacientes tratados com sunitinibe.

O desfecho primário de eficácia avaliado foi a SLP, conforme determinado por um CRI. Medidas de eficácia adicionais incluíram SG e taxa de resposta objetiva - TRO como desfechos secundários para testes estatísticos hierárquicos.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo em SLP, SG e TRO para pacientes randomizados para cabozantinibe em combinação com nivolumabe em comparação com sunitinibe.

Os resultados de eficácia da análise primária (acompanhamento mínimo de 10,6 meses) são mostrados na Tabela 4.

**Tabela 4: Resultados de eficácia (CA2099ER)**

	<b>cabozantinibe + nivolumabe (n = 323)</b>	<b>sunitinibe (n = 328)</b>
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
Eventos	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Taxa de risco <sup>a</sup>	0,51	
95% IC	(0,41, 0,64)	
Valor-p <sup>b, c</sup>	< 0,0001	
Mediana (95% IC) <sup>d</sup>	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
<b>Sobrevida global</b>		
Eventos	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Taxa de risco <sup>a</sup>	0,60	
98.89% IC	(0,40, 0,89)	
Valor-p <sup>b, c, e</sup>	0,0010	
Mediana (95% IC)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Taxa (95% IC)		
Aos 6 meses	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Aos 9 meses	89,9 (86,0, 92,8)	80,5 (75,7, 84,4)
<b>Resposta objetiva confirmada no CRI</b>		
(95% IC) <sup>f</sup>	180 (55,7%) (50,1, 61,2)	89 (27,1%) (22,4, 32,3)
Diferença em TRO (95% IC) <sup>g</sup>	28,6 (21,7, 35,6)	
Valor-p <sup>h</sup>	< 0,0001	
Resposta completa	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Resposta parcial	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Doença estável	104 (32,2%)	138 (42,1%)
<b>Duração média da resposta<sup>d</sup></b>		
Meses (intervalo)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
<b>Tempo médio para resposta</b>		
Meses (intervalo)	2,83 (1,0 - 19,4)	4,17 (1,7 - 12,3)

<sup>a</sup> Modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox. A taxa de risco é de nivolumabe e cabozantinibe em relação ao sunitinibe.

<sup>b</sup> Valor-p com 2 lados do teste log-rank regular estratificado.

<sup>c</sup> Teste de log-rank estratificado por pontuação de risco prognóstico IMDC (0, 1-2, 3-6), expressão de tumor PD-L1 ( $\geq 1\%$  versus  $< 1\%$  ou indeterminado) e região (EUA/Canadá/W Europa/N Europa, ROW) conforme inserido no IRT.

<sup>d</sup> Com base nas estimativas de Kaplan Meier.

<sup>e</sup> Limite para significância estatística valor de  $p < 0,0111$ .

<sup>f</sup> IC baseado no método de Clopper e Pearson.

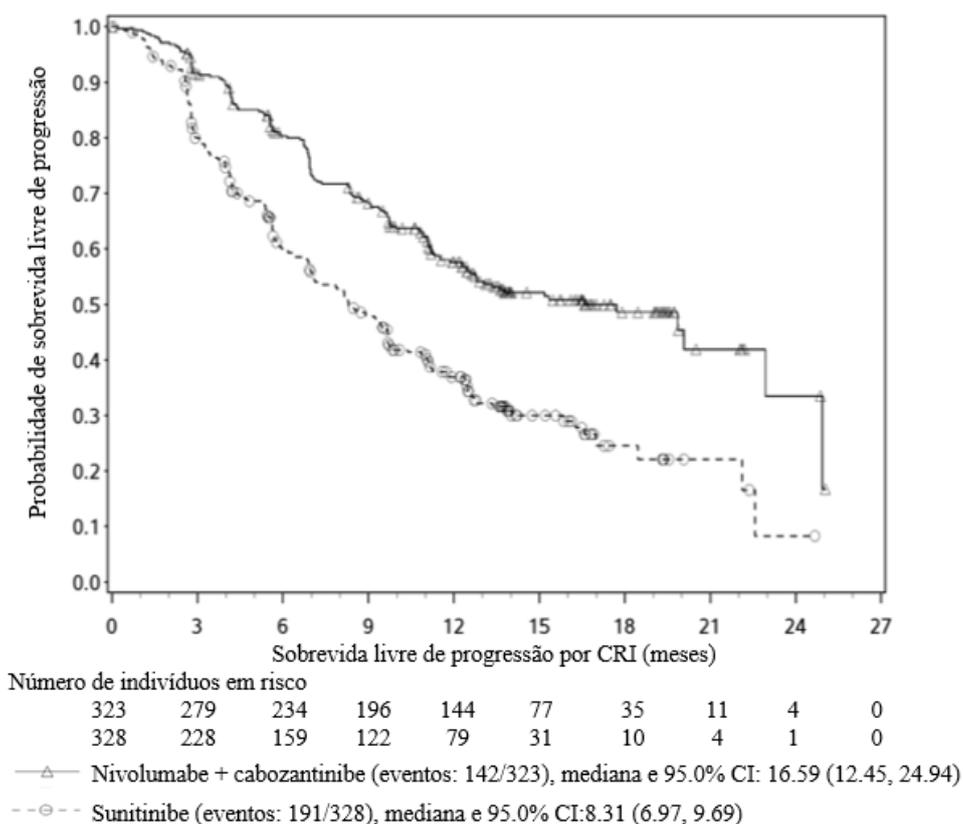
<sup>g</sup> Diferença ajustada por estratos na taxa de resposta objetiva (nivolumabe+cabozantinibe - sunitinibe) com base em DerSimonian e Laird

<sup>h</sup> Valor de p bilateral do teste CMH.

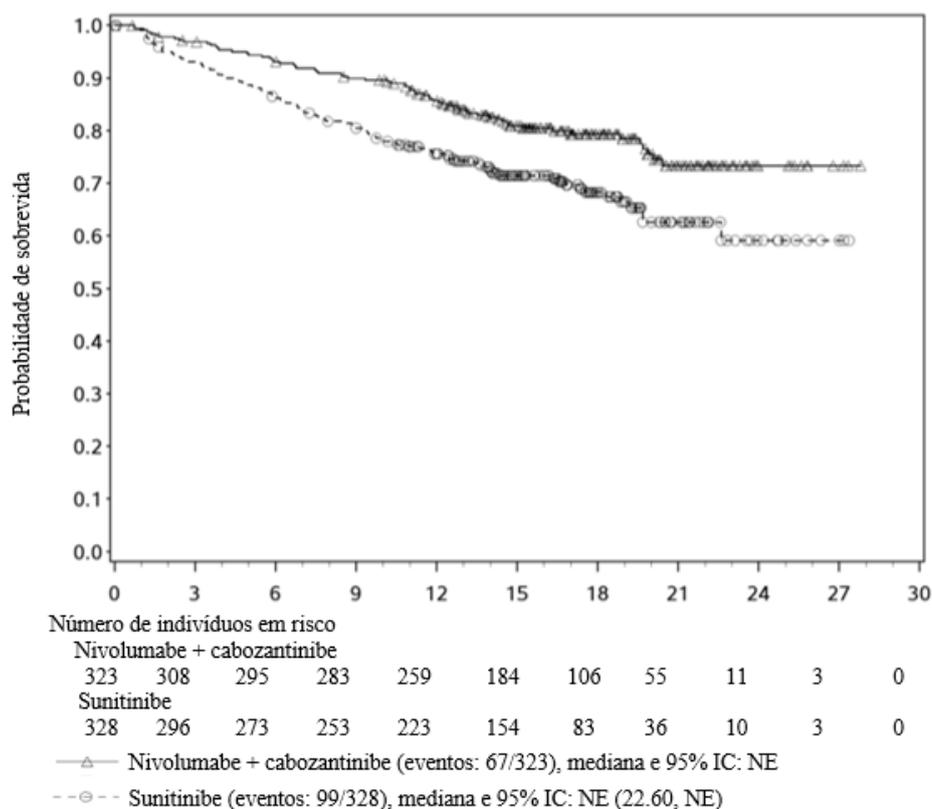
NE = não estimável

As curvas de Kaplan Meier para SLP e SG (com acompanhamento mínimo de 10,6 meses) em todos os pacientes de risco são apresentadas nas Figuras 4 e 5.

**Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de SLP (CA2099ER)**



**Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA2099ER)**



O benefício de SLP, SG, TRO foi observado no braço de cabozantinibe em combinação com o nivolumabe versus sunitinibe, independentemente da expressão do tumor PD L1.

O benefício da SLP foi observado no braço de cabozantinibe em combinação com o nivolumabe vs. sunitinibe, independentemente da categoria de risco do IMDC. A mediana de SLP para o grupo de risco favorável não foi alcançada para cabozantinibe em combinação com nivolumabe, e foi de 12,81 meses no braço de sunitinibe (TR = 0,60; IC de 95%: 0,37, 0,98). A mediana de SLP para o grupo de risco intermediário foi de 17,71 meses para cabozantinibe em combinação com nivolumabe e foi de 8,38 meses no braço de sunitinibe (TR = 0,54; IC de 95%: 0,41, 0,73). A mediana de SLP para o grupo de baixo risco foi de 12,29 meses para cabozantinibe em combinação com nivolumabe e foi de 4,21 meses no braço de sunitinibe (TR = 0,36; IC de 95%: 0,23, 0,58).

Os desfechos relatados pelos pacientes foram avaliados ao longo do tempo do estudo usando escalas válidas e confiáveis, como a Avaliação Funcional da Terapia Anticâncer - Índice de Sintomas Renais da NCCN (FKSI-19), um instrumento de qualidade de vida relacionada à saúde específico da doença para pacientes com câncer renal e o EQ-5D-3L, um instrumento genérico. A qualidade de vida relacionada à saúde específica da doença, medida por FKSI-19, é mantida ao longo do tempo do estudo para pacientes tratados com cabozantinibe em combinação com nivolumabe, enquanto uma deterioração é observada em todos os períodos de tempo avaliados no braço de sunitinibe, excedendo a diferença mínima importante (3 pontos) na maioria dos períodos (semanas 13, 19 e 49 a 91). A avaliação de qualidade de vida medida pela VAS do EQ-5D mostra tendência de melhora em pacientes tratados com cabozantinibe em combinação com nivolumabe, enquanto os pacientes tratados com sunitinibe permaneceram relativamente estáveis. Esses resultados devem ser interpretados no contexto do desenho do estudo aberto e, portanto, considerados com cautela.

#### No carcinoma hepatocelular após terapia prévia com sorafenibe

A segurança e a eficácia do CABOMETYX<sup>®</sup> foram avaliadas num estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado (CELESTIAL). Pacientes com CHC avançado (N=707) não passíveis de tratamento curativo e que receberam sorafenibe como terapia prévia foram randomizados (2:1) para receber CABOMETYX<sup>®</sup> (N = 470) ou

placebo (N = 237). Os pacientes poderiam ter recebido outra terapia sistêmica prévia para doença avançada, além do sorafenibe. A randomização foi estratificada por etiologia da doença (VHB [com ou sem VHC], VHC [sem VHB] ou outro), região geográfica (Ásia, outras regiões) e presença de disseminação extra-hepática de doença e/ou invasões macrovasculares (Sim, Não).

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (SG). Os desfechos secundários de eficácia foram sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO), avaliadas pelo investigador usando critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST) 1.1. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 8 semanas. Os participantes continuaram o tratamento cego do estudo após a progressão da doença radiológica enquanto experimentaram benefício clínico ou até a necessidade de terapia sistêmica sequencial ou de terapia antineoplásica local direcionada ao fígado. Crossover de placebo para cabozantinibe não foi permitido durante a fase de tratamento cego.

As características basais demográficas e de doença foram semelhantes entre os braços do CABOMETYX® e do placebo e são mostradas abaixo para todos os 707 pacientes randomizados:

Homens: 82%

Idade mediana: 64 anos.

Caucasiano: 56%, asiático: 34%

Status de desempenho do ECOG (PS) 0: 53% ou ECOG PS 1: 47%.

Child Pugh A: 99%, Child Pugh B: 1%

A etiologia para o CHC incluiu 38% do vírus da hepatite B (VHB), 21% do vírus da hepatite C (VHC), 40% de outros (nem VHB nem VHC).

Presença de invasão vascular macroscópica e/ou disseminação de tumor extra-hepático: 78%.

Níveis de alfa-fetoproteína (AFP)  $\geq$  400  $\mu$ g/L: 41%.

Procedimentos de embolização transarterial ou quimioinfusão loco-regional: 44%

Radioterapia antes do tratamento com cabozantinibe: 37%

Duração mediana do tratamento com sorafenibe: 5,32 meses

Setenta e dois por cento (72%) dos pacientes receberam um e 28% receberam dois regimes prévios de terapia sistêmica para doença avançada.

Uma melhoria estatisticamente significativa na SG foi demonstrada para o CABOMETYX® em comparação com o placebo (Tabela 5).

Os achados do SLP e do TRO estão resumidos na Tabela 5.

**Tabela 5: Resultados de eficácia no CHC (população ITT, CELESTIAL).**

	<b>CABOMETYX® (N=470)</b>	<b>Placebo (N=237)</b>
<b>Sobrevida Global (SG)</b>		
SG mediana em meses (IC 95%)	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
TR (IC 95%) <sup>a,b</sup>	0,76 (0,63, 0,92)	
Valor de p <sup>a</sup>	p=0,0049	

Sobrevida livre de progressão (SLP) <sup>c</sup>		
SLP mediana em meses (IC 95%)	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
TR (IC 95%) <sup>a</sup>	0,44 (0,36, 0,52)	
Valor de p <sup>a</sup>	p<0,0001	
Estimativas de Kaplan-Meier da porcentagem de indivíduos livres de eventos em 3 meses		
% (IC 95%)	67,0% (62,2%, 71,3%)	33,3% (27,1%, 39,7%)
Taxa de resposta objetiva (TRO) n (%) <sup>c</sup>		
Respostas completas (RC)	0	0
Respostas parciais (RP)	18 (4)	1 (0,4)
TRO (RC + RP)	18 (4)	1 (0,4)
Valor de p <sup>a,d</sup>	p=0,0086	
Doença estável	282 (60)	78 (33)
Doença progressiva	98 (21)	131 (55)

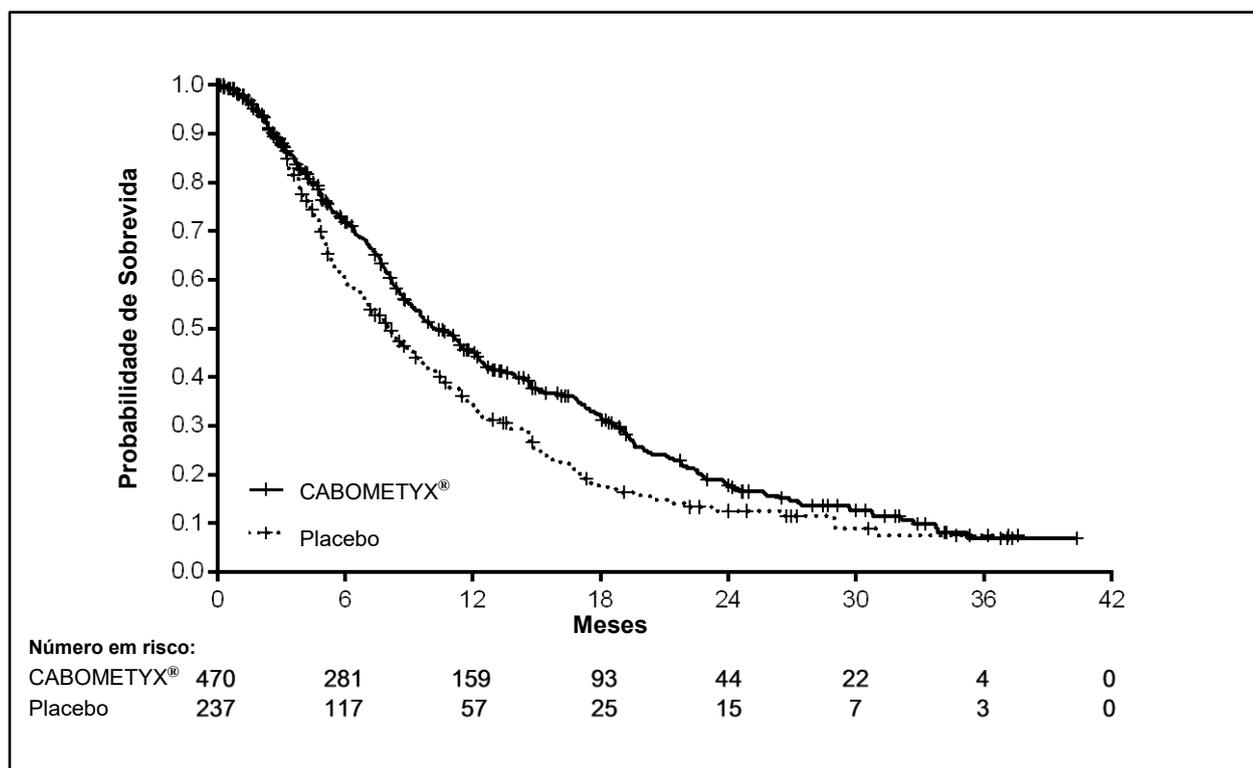
<sup>a</sup> teste log-rank estratificado de 2 lados com etiologia da doença (VHB [com ou sem VHC], VHC [sem VHB] ou Outro), região geográfica (Ásia, Outras Regiões) e presença de disseminação extra-hepática da doença e / ou invasão macrovascular (Sim, Não) como fatores de estratificação (por dados de IVRS)

<sup>b</sup> estimado usando o modelo de risco proporcional de Cox

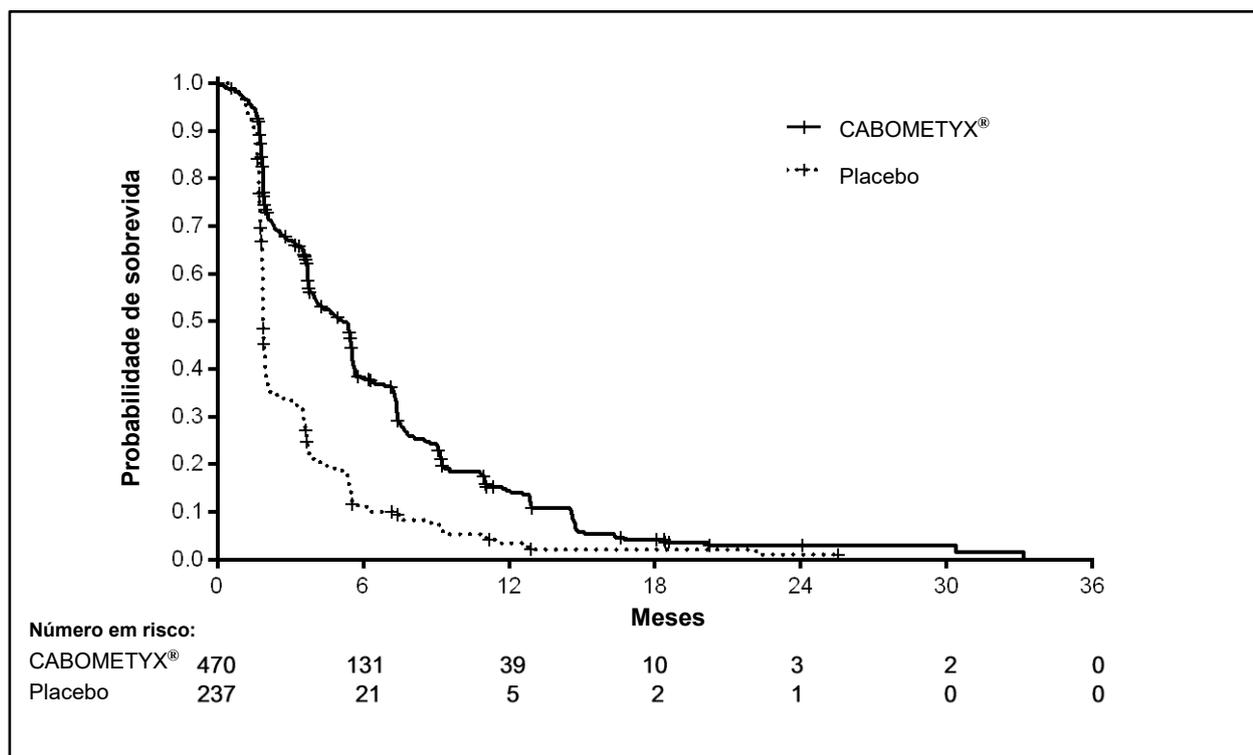
<sup>c</sup> conforme avaliado pelo investigador por RECIST 1.1

<sup>d</sup> teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)

**Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global em pacientes com CHC (CELESTIAL).**



**Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão em pacientes com CHC (CELESTIAL).**



A incidência de terapia antineoplásica sistêmica e de terapia antineoplásica local direcionada ao fígado fora de protocolo (NPACT) foi de 26% no braço cabozantinibe e 33% no braço placebo. Os indivíduos que receberam essas terapias tiveram que interromper o tratamento do estudo. Uma análise exploratória de SG censurada para o uso de NPACT suportou a análise primária: a TR, ajustada para fatores de estratificação (por IxRS), foi de 0,66 (IC 95%: 0,52, 0,84; valor p logrank estratificado = 0,0005). As estimativas de Kaplan-Meier para a duração mediana da SG foram 11,1 meses no braço cabozantinibe versus 6,9 meses no braço do placebo, uma diferença estimada de 4,2 meses nas medianas.

A qualidade de vida não específica da doença (QdV) foi avaliada usando o EuroQoL EQ-5D-5L. Um efeito negativo de CABOMETYX® versus placebo na pontuação do índice de utilidade EQ-5D foi observado durante as primeiras semanas de tratamento. Apenas dados limitados de QdV estão disponíveis após esse período.

#### **Bibliografia:**

6. Abou-Alfa, Ghassan K., et al. "Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma." *New England Journal of Medicine* 379.1 (2018): 54-63.

#### Carcinoma diferenciado da tireoide (CDT)

Estudo placebo controlado em pacientes adultos que receberam terapia sistêmica prévia e refratário ao iodo radioativo (COSMIC-311)

A segurança e eficácia de CABOMETYX® foram avaliadas no estudo COSMIC-311, um estudo multicêntrico, randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes adultos com câncer diferenciado de tireoide localmente avançado ou metastático refratário ao radioiodo que progrediram após até duas terapias direcionadas ao receptor VEGFR (incluindo, mas não limitando a, lenvatinibe ou sorafenibe) e que eram refratários ao iodo radioativo ou não elegíveis. Os pacientes com doença mensurável e progressão radiográfica documentada por RECIST 1.1 pelo Investigador, durante ou após o tratamento com TKI direcionado para VEGFR, foram randomizados (N = 258) para receber CABOMETYX® 60 mg por via oral uma vez ao dia (N = 170) ou placebo (N = 88).

A randomização foi estratificada pelo recebimento prévio de lenvatinibe (sim vs. não) e idade ( $\leq 65$  anos vs.  $> 65$  anos). Os pacientes elegíveis randomizados para placebo foram autorizados a receber CABOMETYX® após a confirmação da progressão da doença por um comitê revisor de radiologia independente em caráter cego (BIRC). Os participantes do estudo continuaram o tratamento cego enquanto apresentaram benefícios clínicos ou até que houvesse toxicidade inaceitável. As medidas de desfecho de eficácia primária foram sobrevida livre de progressão (SLP) na população ITT e taxa de resposta objetiva (TRO) nos primeiros 100 pacientes randomizados, conforme avaliado pelo BIRC por RECIST 1.1. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 8 semanas após a randomização durante os primeiros 12 meses no estudo, depois a cada 12 semanas. A sobrevida global (SG) foi um desfecho adicional.

A análise primária de SLP (acompanhamento mediano de 6,2 meses) incluiu 187 pacientes randomizados, 125 com CABOMETYX® e 62 com placebo. A demografia inicial e as características da doença foram em geral equilibradas para ambos os grupos de tratamento. A idade mediana foi de 66 anos (intervalo: 32 a 85 anos), 51% com idade  $\geq 65$  anos, sendo 13% com idade  $\geq 75$  anos. A maioria dos pacientes eram brancos (70%), 18% dos pacientes eram asiáticos e 55% eram mulheres. Histologicamente, 55% tinham diagnóstico confirmado de carcinoma papilífero de tireoide, 48% tinham carcinoma folicular de tireoide, incluindo 17% pacientes com câncer de tireoide de células de Hürthle. Metástases estavam presentes em 95% dos pacientes: 68% nos pulmões, 67% nos linfonodos, 29% nos ossos, 18% na pleura e 15% no fígado. Cinco pacientes não receberam RAI previamente devido à ineligibilidade, 63% receberam previamente lenvatinibe, 60% receberam previamente sorafenibe e 23% receberam sorafenibe e lenvatinibe. O status de desempenho do ECOG basal era 0 (48%) ou 1 (52%). A média de duração do tratamento foi 4.4 meses no braço de cabozantinibe e 2.3 meses em braço de placebo.

Os resultados das análises primárias (com data de corte de 19 de agosto de 2020 e acompanhamento médio de 6,2 meses para o PFS), e análise atualizadas (com data de corte de 08 de fevereiro de 2021 e acompanhamento médio de 10,1 meses para o PFS) estão presentes na tabela 6. O estudo não demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na TRO nos pacientes randomizados para CABOMETYX® (n=67) em comparação ao placebo (n=33): 15% vs. 0%. O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa em SLP (mediana de acompanhamento de 6,2 meses) para pacientes randomizados para cabozantinibe (n=125) em comparação com placebo (n=62).

Uma análise atualizada da SLP e SG (acompanhamento mediano de 10,1 meses) foi realizada incluindo 258 pacientes randomizados, 170 para CABOMETYX® e 88 para placebo. A análise de sobrevida global foi afetada, pois os indivíduos tratados com placebo com progressão confirmada da doença tiveram a opção de passar a receber cabozantinibe.

**Tabela 6: Resultados de eficácia do COSMIC-311**

	Análise Primária <sup>1</sup> (ITT)		Análise atualizada <sup>2</sup> (ITT Completo)	
	CABOMETYX® (n=125)	Placebo (n=62)	CABOMETYX® (n=170)	Placebo (n=88)
<b>Sobrevida Livre de Progressão</b>				
Número de eventos, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Doença progressiva	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Morte	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7.1)	4 (4.5)
SLP mediana em meses (IC 96%)	NA (5.7, NE)	1,9 (1,8, 3,6)	11.0 (7.4, 13.8)	1.9 (1.9, 3.7)
Taxa de risco (IC 96%) <sup>3</sup>	0,22 (0,13, 0,36)		0.22 (0.15, 0.32)	
Valor-p <sup>4</sup>	< 0,0001			
<b>Sobrevida Global</b>				
Número de eventos (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Taxa de risco <sup>3</sup> (IC 95%)	0.54 (0.27, 1.11)		0.76 (0.45, 1.31)	

	Análise Primária <sup>1</sup>	
Taxa de resposta objetiva (TRO) <sup>5</sup>		
	CABOMETYX® (n=67)	Placebo (n=33)
Resposta Global (%)	10 (15)	0 (0)
Resposta Completa	0	0
Resposta Parcial	10 (15)	0
Doença estável	49 (69)	14 (42)
Doença progressiva	4 (6)	18 (55)

\* A análise primária de SLP incluiu censura para novo tratamento anticâncer. Os resultados para SLP com e sem censura para o novo tratamento anticâncer foram consistentes.

IC, intervalo de confiança; NA, não avaliável.

<sup>1</sup> A data de corte da análise primária é 19 de agosto de 2020.

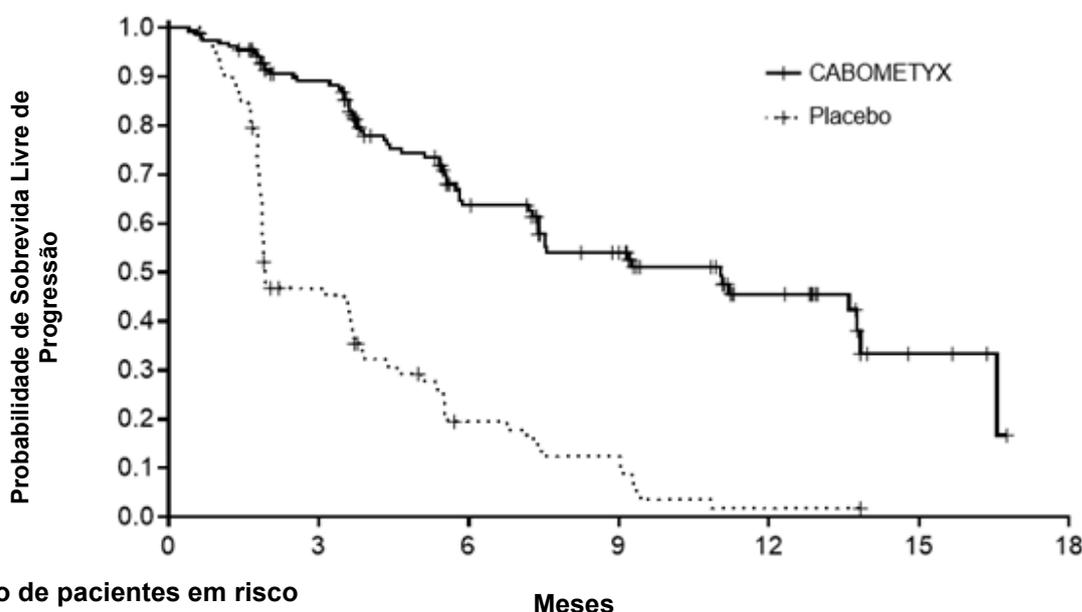
<sup>2</sup> A data de corte da análise secundária é 08 de fevereiro de 2021.

<sup>3</sup> Estimado usando o modelo de risco proporcional de Cox

<sup>4</sup> Teste log-rank estratificado pelo tratamento prévio com lenvatinibe (sim vs. não) e idade ( $\leq 65$  anos vs.  $> 65$  anos) como fatores de estratificação (por dados IxRS)

<sup>5</sup> Com base nos primeiros 100 pacientes incluídos no estudo com um acompanhamento mediano de 8,9 meses, n = 67 no grupo CABOMETYX® e n = 33 no grupo placebo. A melhora de TRO não foi estatisticamente significativa.

**Figura 8: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão no COSMIC-311 (Análise atualizada, [data de corte: 08 de fevereiro de 2021], N = 258)**



Número de pacientes em risco

	Meses						
	0	3	6	9	12	15	18
CABOMETYX	170	117	59	41	20	4	0
Placebo	88	33	11	7	1	0	0

#### Bibliografia:

7. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, Hoff AO, Hitre E, Bowles DW, Hernando J, Faoro L, Banerjee K, Oliver JW, Keam B, Capdevila J. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated

thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1126-1138. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6. Epub 2021 Jul 5

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

O cabozantinibe é uma molécula pequena que inibe múltiplos receptores de tirosina-quinases (RTKs) que atuam no crescimento tumoral e na angiogênese, remodelação óssea patológica, resistência a medicamentos e progressão metastática do câncer. O cabozantinibe foi avaliado pela sua atividade inibidora contra uma variedade de quinases e foi identificado como um inibidor dos receptores MET (proteína receptora do fator de crescimento de hepatócitos) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Além disso, o cabozantinibe inibe outras tirosina-quinases, incluindo o receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, o receptor do fator de células-tronco (KIT), TRKB, tirosina-quinase 3 semelhante a Fms (FLT3) e TIE-2.

#### Efeitos farmacodinâmicos

CABOMETYX<sup>®</sup> demonstrou inibição do crescimento tumoral relacionada à dose, regressão tumoral e/ou metástase inibida em uma vasta gama de modelos pré-clínicos de tumores.

#### Eletrofisiologia cardíaca

Observou-se um aumento em relação à avaliação inicial no intervalo QT corrigido pela Friderícia (QTcF) de 10-15 ms no Dia 29 (mas não no Dia 1) após o início do tratamento com cabozantinibe em cápsula em uma dose de 140 mg 1x/dia em um estudo clínico controlado em pacientes com câncer de tireoide medular (indicação não aprovada para CABOMETYX<sup>®</sup>). Este efeito não foi associado a uma mudança na morfologia da forma da onda cardíaca ou novos ritmos. Nenhum participante tratado com cabozantinibe neste estudo e nem participantes tratados com cabozantinibe nos estudos de CCR (na dose de 60 mg) apresentaram um QTcF confirmado > 500 ms.

### Propriedades farmacocinéticas

#### **Absorção**

Após a administração oral de cabozantinibe, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas de 3 a 4 horas pós-dose. Os perfis de tempo de concentração plasmática mostram um segundo pico de absorção aproximadamente 24 horas após a administração, o que sugere que cabozantinibe pode sofrer recirculação êntero-hepática.

A repetição diária de cabozantinibe cápsula na dose de 140 mg durante 19 dias resultou em um acúmulo médio de cabozantinibe de aproximadamente 4 a 5 vezes (com base na ASC) em comparação com uma administração de dose única; o estado estacionário (*steady state*) é alcançado aproximadamente no décimo quinto dia.

Uma refeição rica em gorduras aumentou moderadamente os valores de  $C_{max}$  e ASC (41% e 57%, respectivamente) em relação às condições de jejum em voluntários sadios aos quais foi administrada uma dose única de 140 mg de cabozantinibe cápsulas por via oral. Não há informação sobre o efeito preciso do alimento quando tomado 1 hora após a administração de cabozantinibe.

Não foi possível demonstrar a bioequivalência entre as formulações de cápsula e comprimido de cabozantinibe após uma dose única de 140 mg em indivíduos saudáveis. Observou-se um aumento de 19% no  $C_{max}$  da formulação em comprimido em comparação com a formulação em cápsula. Foi observada uma diferença inferior a 10% na ASC entre as formulações de cabozantinibe comprimido e cápsula.

## **Distribuição**

Cabozantinibe é altamente ligado a proteínas plasmáticas *in vitro* ( $\geq 99,7\%$ ). Com base no modelo farmacocinético populacional (PK), o volume de distribuição do compartimento central (Vc/F) foi estimado em 212 L. A ligação às proteínas não foi alterada em indivíduos com função renal ou hepática levemente ou moderadamente comprometidas.

## **Biotransformação**

O cabozantinibe foi metabolizado *in vivo*. Quatro metabólitos estavam presentes no plasma em exposições (ASC) superiores a 10% do original: óxido N XL184, produto de clivagem de amida XL184, sulfato de mono-hidróxi-XL184 e sulfato do produto de clivagem 6-desmetilamida. Dois metabólitos não conjugados (óxido N XL184 e produto de clivagem da amina XL184), que possuem menos de 1% da potência de inibição da quinase alvo do cabozantinibe original, representam cada um menos de 10% da exposição plasmática total relacionada ao medicamento.

O cabozantinibe é um substrato para o metabolismo do CYP3A4 *in vitro*, uma vez que o anticorpo neutralizante do CYP3A4 inibiu a formação do metabólito óxido N XL184 em  $>80\%$  em uma incubação microssômica do fígado humano (HLM) catalisada por NADPH; em contraste, os anticorpos neutralizantes para CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 não tiveram efeito sobre a formação de metabólito do cabozantinibe. Um anticorpo neutralizante para CYP2C9 mostrou um efeito mínimo sobre a formação do metabólito do cabozantinibe (ou seja, uma redução menor que 20%).

## **Eliminação**

Em uma análise farmacocinética populacional de cabozantinibe utilizando dados coletados de 1883 pacientes e 140 voluntários sadios normais após administração oral de doses de 20 mg a 140 mg, a meia-vida plasmática terminal de cabozantinibe foi de aproximadamente 110 horas. A depuração média (CL/F) no estado estacionário (*steady state*) foi estimada em 2,48 L/h. Dentro de um período de coleta de 48 dias após uma dose única de  $^{14}\text{C}$ -cabozantinibe em voluntários sadios, aproximadamente 81% da radioatividade total administrada foi recuperada, com 54% nas fezes e 27% na urina.

## **Farmacocinética em populações de pacientes especiais**

### Insuficiência renal

Os resultados de um estudo com uma dose única de 60 mg em pacientes com insuficiência renal indicam que as razões da média geométrica dos LS para cabozantinibe plasmático,  $C_{\max}$  e  $ASC_{0-\text{inf}}$  foram 19% e 30% superiores para participantes com insuficiência renal leve (IC 90% para  $C_{\max}$  91,60% a 155,51%;  $ASC_{0-\text{inf}}$  98,79% a 171,26%) e 2% e 6-7% superiores (IC 90% para  $C_{\max}$  78,64% a 133,52%;  $ASC_{0-\text{inf}}$  79,61% a 140,11%) para participantes com insuficiência renal moderada em comparação com participantes com função renal normal. As médias geométricas de LS para a  $ASC_{0-\text{inf}}$  plasmática de cabozantinibe não ligado foi 0,2% maior para indivíduos com insuficiência renal leve (IC 90% 55,9% a 180%) e 17% maior (IC 90% 65,1% a 209,7%) para indivíduos com insuficiência renal moderada. comprometimento em comparação com indivíduos com função renal normal. Os pacientes com insuficiência renal grave não foram estudados.

### Insuficiência hepática

Com base numa análise farmacocinética integrada da população de cabozantinibe em indivíduos saudáveis e pacientes com câncer (incluindo CHC), não se observou qualquer diferença clinicamente significativa na exposição plasmática média ao cabozantinibe entre pacientes com função hepática normal (n = 1425) e insuficiência hepática leve (n = 558). Existem dados limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada (n = 15), de acordo com os critérios do NCI-ODWG (Instituto Nacional do Câncer dos EUA - Grupo de Trabalho de Disfunção Orgânica). A farmacocinética do cabozantinibe não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática grave.

### Raça

Uma análise farmacocinética populacional não identificou diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de cabozantinibe com base na raça.

### Dados não clínicos

#### Carcinogênese

O cabozantinibe não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico em uma bateria padrão de ensaios de genotoxicidade. O potencial carcinogênico do cabozantinibe foi avaliado em duas espécies: camundongos transgênicos rasH2 e ratos Sprague-Dawley. No estudo de 2 anos de carcinogenicidade em ratos, os achados neoplásicos relacionados ao cabozantinibe consistiram em um aumento da incidência de feocromocitoma benigno, isolado ou em combinação com feocromocitoma maligno/feocromocitoma maligno complexo da medula adrenal em ambos os sexos em exposições bem abaixo da exposição pretendida em humanos. A relevância clínica das lesões neoplásicas observadas em ratos é incerta, mas provavelmente baixa.

O cabozantinibe não foi carcinogênico no modelo de camundongo rasH2, em uma exposição ligeiramente maior do que a exposição terapêutica humana pretendida.

#### Embriotoxicidade

Estudos de desenvolvimento embrionário-fetal foram realizados em ratos e coelhos. Em ratos, o cabozantinibe causou perda pós-implantação, edema fetal, fenda palatina/lábio, aplasia dérmica e cauda dobrada ou rudimentar. Em coelhos, o cabozantinibe produziu alterações nos tecidos moles fetais (redução do tamanho do baço, lobo pulmonar intermediário pequeno ou ausente) e aumento da incidência fetal de malformações totais. O NOAEL para toxicidade feto-embrionária e os achados teratogênicos estavam abaixo dos níveis de exposição clínica humana na dose terapêutica pretendida.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente da formulação.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O médico deve avaliar o paciente atentamente durante as primeiras oito semanas de tratamento para determinar se modificações de dose são necessárias, uma vez que a maioria dos eventos pode ocorrer no início do tratamento. Os eventos que geralmente têm início precoce incluem hipocalcemia, hipocalemia, trombocitopenia, hipertensão, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), proteinúria e eventos gastrintestinais (dor abdominal, inflamação da mucosa, constipação, diarreia, vômitos).

Gerenciamento de suspeita de reações adversas pode requerer interrupção temporária ou redução de dose no tratamento com cabozantinibe.

No carcinoma de células renais após a terapia prévia direcionada com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), ocorreram reduções de dose e interrupções de dose devido a um evento adverso em 59,8% e 70%, respectivamente, dos pacientes tratados com CABOMETYX<sup>®</sup> no estudo clínico principal (METEOR). Duas reduções de dose foram necessárias em 19,3% dos pacientes. O tempo mediano para a primeira redução de dose foi de 55 dias e a primeira interrupção de dose foi de 38 dias.

No carcinoma de células renais não tratados previamente, as reduções de dose e as interrupções de dose ocorreram em 46% e 73%, respectivamente, dos pacientes tratados com CABOMETYX<sup>®</sup> no estudo clínico (CABOSUN).

No carcinoma hepatocelular após terapia sistêmica prévia, ocorreram reduções e interrupções de dose respectivamente em 62% e 84% dos pacientes tratados com cabozantinibe no ensaio clínico (CELESTIAL). Reduções de duas doses foram necessárias em 33% dos pacientes. O tempo médio para a primeira redução da dose foi de 38 dias e para

interrupção da primeira dose foi de 28 dias. Recomenda-se uma monitorização mais cuidadosa em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

No carcinoma diferenciado de tireoide, a redução e interrupções de dose ocorreram em 67% e 71% respectivamente dos pacientes tratados com cabozantinibe no estudo clínico (COSMIC-311). Foram necessárias duas reduções de dose em 33% dos pacientes. O tempo médio para a primeira redução de dose foi 57 dias e 38,5 dias para a primeira interrupção de dose.

Quando cabozantinibe é administrado em combinação com nivolumabe como primeira linha no carcinoma de células renais avançado, a interrupção ou redução de dose devido a um evento adverso ocorreu em 54,1% e 73,4% dos pacientes no estudo clínico (CA2099ER). O tempo médio para a primeira redução de dose foi de 106 dias e para a primeira interrupção de dose foi de 68 dias.

### Diarreia

Nos estudos realizados no CCR, a diarreia ocorreu em 74% dos pacientes tratados com CABOMETYX<sup>®</sup>. Diarreia de grau 3 ocorreu em 11% dos pacientes tratados com CABOMETYX<sup>®</sup>. Suspender o CABOMETYX<sup>®</sup> em pacientes que desenvolvam diarreia intolerável de Grau 2 ou diarreia de Grau 3-4 que não possa ser controlada com tratamentos antidiarreicos convencionais até a melhora para Grau 1. Retomar o CABOMETYX<sup>®</sup> em dose reduzida. A diarreia observada com CABOMETYX<sup>®</sup> pode, às vezes, levar a desidratação intensa, que requer tratamento ativo.

### Perfurações e fistulas

Foram observadas perfurações gastrintestinais, e fistulas gastrintestinais e não gastrintestinais, às vezes associadas com abscessos, com uso do CABOMETYX<sup>®</sup>. Pacientes com diarreia persistente ou recorrente, ou doença inflamatória intestinal (p. ex., doença de Crohn, colite ulcerativa, peritonite, diverticulite ou apendicite), infiltração tumoral primária ou metastática na traqueia, brônquios, ou trato GI ou complicações de cirurgia prévia ou radioterapia (particularmente quando associada à cicatrização retardada ou incompleta) devem ser cuidadosamente avaliados antes de iniciar a terapia e, subsequentemente, devem ser cuidadosamente acompanhados quanto a sintomas de perfurações e fistulas, incluindo abscessos e sepse. A diarreia persistente ou recorrente durante o tratamento pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de fistula anal. O tratamento deve ser interrompido em pacientes que apresentem uma perfuração GI ou uma fístula que não possa ser adequadamente tratada. Perfuração e fistulas fatais ocorreram em pacientes tratados com cabozantinibe.

### Distúrbios gastrointestinais (GI)

Diarreia, náuseas / vômitos, diminuição do apetite e estomatite / dor oral foram algumas das reações adversas GI mais frequentemente notificadas. O pronto atendimento médico, incluindo cuidados de suporte com antieméticos, antidiarreicos ou antiácidos, deve ser instituído para prevenir desidratação, desequilíbrio eletrolítico e perda de peso. A interrupção ou redução da dose ou a descontinuação permanente do cabozantinibe devem ser consideradas no caso de reações adversas gastrointestinais significativas persistentes ou recorrentes (ver Tabela 9).

### Eventos tromboembólicos

Foram observados eventos de tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar, e eventos de tromboembolismo arterial durante o tratamento. CABOMETYX<sup>®</sup> deve ser utilizado com precaução em pacientes em risco para ou com histórico destes eventos.

No estudo de CHC (CELESTIAL), trombose da veia porta foi observada com cabozantinibe, incluindo um evento fatal. Pacientes com história de invasão tumoral da veia porta parecem estar em maior risco de desenvolver trombose da veia porta. O tratamento deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam um infarto agudo do miocárdio ou qualquer outra complicação tromboembólica arterial clinicamente significativa. Eventos de tromboembolismo fatais ocorreram em pacientes tratados com cabozantinibe.

### Hemorragia

Pode ser observada hemorragia grave com o tratamento de CABOMETRYX®. Pacientes com histórico de hemorragia grave antes do início do tratamento devem ser cuidadosamente avaliados antes de iniciar a terapia. CABOMETRYX® não deve ser administrado em pacientes que tenham ou estejam em risco de hemorragia grave. Hemorragias fatais ocorreram em pacientes tratados com cabozantinibe.

No estudo do CHC (CELESTIAL), foram notificados eventos hemorrágicos fatais com uma incidência mais elevada com o cabozantinibe do que com o placebo. Os fatores de risco predisponentes para hemorragia grave na população de CHC avançado podem incluir a invasão tumoral dos principais vasos sanguíneos e a presença de cirrose hepática subjacente, resultando em varizes esofágicas, hipertensão portal e trombocitopenia. O estudo CELESTIAL excluiu pacientes com tratamento concomitante com anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários. Os indivíduos com varizes não tratadas ou incompletamente tratadas com sangramento ou alto risco de sangramento também foram excluídos deste estudo.

O estudo de cabozantinibe em combinação com nivolumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado (CA2099ER) excluiu pacientes tratados com anticoagulantes em doses terapêuticas.

### Trombocitopenia

No estudo de CHC (CELESTIAL) e no estudo de CDT (COSMIC-311), trombocitopenia e diminuição de plaquetas foram relatadas. Os níveis de plaquetas devem ser monitorizados durante o tratamento com cabozantinibe e a dose deverá ser modificada de acordo com a gravidade da trombocitopenia (ver Tabela 9).

### Aneurismas e dissecções de artéria

O uso de inibidores da via de VEGF em pacientes com ou sem hipertensão arterial pode promover a formação de aneurismas e/ou dissecções da artéria. Antes de iniciar o tratamento com CABOMETRYX®, esse risco deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com fatores de risco, como hipertensão arterial ou histórico de aneurisma.

### Complicações de feridas

Foram observadas complicações de feridas com o tratamento com CABOMETRYX®. O tratamento deve ser interrompido pelo menos 28 dias antes da cirurgia programada, incluindo cirurgia dentária, se possível. A decisão de retomar a terapia com CABOMETRYX® após a cirurgia deve basear-se no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida. O tratamento deve ser interrompido em pacientes com complicações da cicatrização de feridas que exijam intervenção médica.

### Hipertensão arterial

Foi observada hipertensão arterial, incluindo crise hipertensiva, com CABOMETRYX®. A pressão arterial deve estar bem controlada antes de iniciar o cabozantinibe. Após início do tratamento com CABOMETRYX®, a pressão sanguínea deve ser monitorada com antecedência e regularidade e tratada conforme necessário com terapia anti-hipertensiva apropriada. Se a hipertensão persistir apesar da terapia anti-hipertensiva, o tratamento com CABOMETRYX® deve ser suspenso até que a pressão arterial esteja controlada, e após isso, o tratamento com CABOMETRYX® pode ser retomado em dose reduzida. O tratamento deve ser interrompido em caso de crise hipertensiva ou hipertensão grave, que não pode ser controlada por terapia anti-hipertensiva.

### Osteonecrose

Eventos de osteonecrose da mandíbula (ONM) têm sido observados com CABOMETRYX®. Um exame oral deve ser realizado antes do início do CABOMETRYX® e periodicamente durante a terapia. Os pacientes devem ser aconselhados

quanto à prática da higiene oral. O tratamento com CABOMETYX® deve ser interrompido por pelo menos 28 dias antes de cirurgia dentária programada ou de procedimentos dentários invasivos, se possível. Deve-se ter cuidado com pacientes que recebem agentes associados à ONM, tais como bisfosfonatos e denosumabe. O CABOMETYX® deve ser descontinuado em pacientes que tiveram ONM.

#### Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

A síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), também conhecida como síndrome mão-pé ou eritema acral induzido por quimioterapia foi observada com cabozantinibe. A interrupção do tratamento com CABOMETYX® deve ser considerada quando a SEPP é grave. O tratamento deve ser reiniciado com uma dose mais baixa quando a SEPP tiver sido resolvida para o grau 1.

#### Proteinúria

Foi observada proteinúria com o uso de CABOMETYX®. A proteína da urina deve ser monitorada regularmente durante o tratamento com CABOMETYX®. O tratamento deve ser interrompido em pacientes que apresentem síndrome nefrótica.

#### Síndrome de encefalopatia reversível posterior

Foi observada síndrome de encefalopatia reversível posterior (SERP) com o cabozantinibe. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer paciente com sintomas sugestivos de diagnóstico, incluindo convulsões, cefaleia, distúrbios visuais, confusão mental ou função mental alterada. O tratamento com CABOMETYX® deve ser interrompido em pacientes com SERP.

#### Disfunção da tireoide

Foi observada disfunção da tireoide, principalmente hipotireoidismo com o cabozantinibe. Os pacientes devem ser avaliados quanto a sinais de disfunção da tireoide antes de iniciar o tratamento com CABOMETYX® e monitorados quanto a sinais durante o tratamento. Teste de função da tireoide e gerenciamento da disfunção devem ser realizados conforme indicação clínica.

#### Efeitos hepáticos

Foram observadas anormalidades nos testes de função hepática (aumentos na alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) em pacientes tratados com CABOMETYX®. Foi relatado com maior frequência, aumento dos níveis de ALT e AST, de graus 3 e 4, quando cabozantinibe é administrado em combinação com nivolumabe, em pacientes com CCR avançado. As enzimas hepáticas devem ser monitoradas antes do início e periodicamente durante o tratamento. Guias de gerenciamento médico para ambos os medicamentos devem ser seguidos, bem como a bula do produto nivolumabe.

Para os pacientes em que o agravamento dos testes da função hepática for considerado como relacionado ao tratamento com cabozantinibe (ou seja, quando não se evidencia qualquer causa alternativa), devem ser seguidas as orientações de modificação da dose na Tabela 9 em Posologia e Modo de usar.

O cabozantinibe é eliminado principalmente por via hepática. Recomenda-se uma monitorização clínica mais rigorosa em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Uma maior proporção relativa de pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) desenvolveu encefalopatia hepática com o tratamento com cabozantinibe. O CABOMETYX® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) uma vez que o cabozantinibe não foi estudado nesta população e a exposição poderá estar aumentada nestes pacientes.

Casos raros de síndrome do desaparecimento do ducto biliar foram relatados. Todos os casos ocorreram em pacientes que receberam inibidores do controle imunológico, antes ou concomitantemente ao tratamento com cabozantinibe.

**Devido ao efeito no fígado, a administração de cabozantinibe requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática.**

#### Encefalopatia hepática

No estudo de CHC (CELESTIAL), a encefalopatia hepática foi notificada com mais frequência no cabozantinibe do que no braço do placebo. O cabozantinibe tem sido associado a diarreia, vômitos, diminuição do apetite e anomalias eletrolíticas. Em pacientes com CHC com comprometimento hepático, esses efeitos não hepáticos podem ser fatores precipitantes para o desenvolvimento da encefalopatia hepática. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de encefalopatia hepática.

#### Prolongamento do intervalo QT

CABOMETYX® deve ser utilizado com precaução em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT, pacientes em tratamento com antiarrítmicos ou pacientes com doença cardíaca, bradicardia ou distúrbios eletrolíticos preexistentes. Quando se utiliza cabozantinibe, deve ser considerado o monitoramento periódico com eletrocardiogramas e dosagem de eletrólitos durante o tratamento (cálcio, potássio e magnésio séricos).

#### Insuficiência cardíaca

Os inibidores da tirosina quinase (TKIs) têm sido associados a um risco maior de insuficiência cardíaca. Esse risco pode ser exacerbado pela hipertensão, um efeito adverso comum dos TKIs, que pode levar à insuficiência cardíaca. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e hipertensão durante o tratamento. A hipertensão deve ser tratada prontamente e a terapia com TKI deve ser interrompida caso o paciente venha a desenvolver insuficiência cardíaca grave.

#### Anormalidades nos exames bioquímicos laboratoriais

O cabozantinibe foi associado a um aumento da incidência de anomalias eletrolíticas (incluindo hipo e hipercalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Foi observado hipocalcemia em maior frequência e/ou aumento de severidade (incluindo Grau 3 e 4) em pacientes com câncer diferenciado de tireoide tratados com cabozantinibe em comparação a pacientes com outros tipos de câncer. Recomenda-se o monitoramento dos parâmetros bioquímicos durante o tratamento com cabozantinibe e a instituição de terapêutica de reposição adequada de acordo com a prática clínica padrão, se necessário. Casos de encefalopatia hepática em pacientes com CHC podem ser atribuídos ao desenvolvimento de distúrbios eletrolíticos. A interrupção ou redução da dose ou a descontinuação permanente do cabozantinibe devem ser consideradas no caso de anomalias significativas persistentes ou recorrentes (ver Tabela 9).

#### Indutores e inibidores do CYP3A4

O cabozantinibe é um substrato do CYP3A4. A administração concomitante de cabozantinibe com o inibidor forte do CYP3A4 cetoconazol resultou em um aumento da concentração plasmática do cabozantinibe. É necessária precaução ao administrar o cabozantinibe com agentes que sejam inibidores fortes do CYP3A4. A administração concomitante de cabozantinibe com o indutor forte do CYP3A4 rifampicina resultou em uma diminuição da concentração plasmática de cabozantinibe. Assim, deve ser evitada a administração crônica de agentes indutores fortes do CYP3A4 com cabozantinibe.

#### Substratos de glicoproteína-P

O cabozantinibe é um inibidor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), mas não um substrato, das atividades de transporte da glicoproteína P (P-gp) em um sistema de ensaio bidirecional usando células MDCK-MDR1. Portanto o cabozantinibe pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos coadministrados da P-gp. Os pacientes devem

ser advertidos quanto a tomar um substrato da P-gp (p. ex., fexofenadina, alisquireno, ambrisentana, etexilato de dabigatrana, digoxina, colchicina, maraviroque, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptana) durante o tratamento com cabozantinibe.

#### Inibidores de MRP2

Cabozantinibe é um substrato de MRP2, assim a administração de inibidores de MRP2 (p. ex., ciclosporina, efavirenz, entricitabina, abacavir, adefovir, cidofovir, saquinavir, tenofovir, lamivudina, nevirapina, ritonavir, furosemida, probenecida) concomitantemente ao CABOMETYX<sup>®</sup> pode resultar em aumentos nas concentrações plasmáticas de cabozantinibe. Portanto, o uso de inibidores de MRP2 e CABOMETYX<sup>®</sup> simultaneamente deve ser realizado com cautela.

#### Advertências relacionadas aos excipientes

Cada comprimido de 20 mg, 40 mg e 60 mg contém, respectivamente, 15,54 mg, 31,07 mg e 46,61 mg de lactose.

Os pacientes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase própria dos países nórdicos ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

#### **Populações especiais**

##### Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose de CABOMETYX<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

CABOMETYX<sup>®</sup> não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal grave, já que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nesta população.

##### Pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total  $\leq$ LSN e AST  $>$ LSN, ou bilirrubina total  $>1,0$  a  $\leq 1,5x$  LSN) ou moderada (bilirrubina total  $>1,5$  a  $\leq 3x$  LSN e qualquer AST) não necessitam de ajuste de dose. Os pacientes devem ser monitorados atentamente quanto a eventos adversos e deve ser considerado ajuste da dose ou a interrupção do tratamento se necessário. CABOMETYX<sup>®</sup> não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) por não haver experiência clínica estabelecidas nesta população.

##### Pacientes com insuficiência cardíaca

Os dados em pacientes com insuficiência cardíaca são limitados e não permitem recomendações específicas.

##### Pacientes idosos

Não existem recomendações específicas de ajuste da dose para o uso do medicamento pacientes idosos ( $\geq 65$  anos).

### População pediátrica

A segurança e a eficácia de CABOMETYX® em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas.

### **Gravidez e lactação**

#### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem em tratamento com CABOMETYX®. Parceiras femininas de pacientes do sexo masculino que tomam cabozantinibe também devem evitar a gravidez. Métodos eficazes de contraceção devem ser usados por pacientes dos sexos masculino e feminino e seus parceiros durante a terapia e por pelo menos 4 meses após o término da terapia. Como os contraceptivos orais podem possivelmente não ser considerados como “métodos eficazes de contraceção”, eles devem ser usados em conjunto com outro método, tal como um método de barreira.

#### Gravidez

Estudos em animais demonstraram efeitos embrionários fetais e teratogênicos. O risco potencial para o ser humano é desconhecido.

CABOMETYX® não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com cabozantinibe.

**Categoria D de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### Aleitamento

Não se sabe se o cabozantinibe e/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Devido ao potencial dano ao bebê, as mães devem interromper a amamentação durante o tratamento com CABOMETYX® e por pelo menos quatro meses após o término da terapia.

#### Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade humana. Com base nos resultados não clínicos de segurança, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com CABOMETYX®. Homens e mulheres devem ser orientados a procurar aconselhamento e considerar a preservação da fertilidade antes do tratamento.

### **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Reações adversas como fadiga e fraqueza foram associadas ao CABOMETYX®. Portanto, deve-se ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### Efeito de alimentos e outros medicamentos no cabozantinibe

#### *Inibidores do CYP3A4*

A administração concomitante de CABOMETYX® com um inibidor forte do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, nefazodona, toranja e suco de toranja) aumenta da exposição de cabozantinibe, com consequente aumento da toxicidade. É recomendável a redução da dose de CABOMETYX®.

#### *Indutores do CYP3A4*

A administração concomitante de CABOMETRYX® com um indutor forte do CYP3A4 (p. ex., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital ou fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum*) reduz a exposição de cabozantinibe, o que pode levar à redução da eficácia. A coadministração crônica deve ser evitada. Se necessária, é recomendável um aumento da dose de CABOMETRYX®.

#### *Agentes modificantes do pH gástrico*

Não é indicado ajuste de dose quando agentes modificantes de pH gástrico (p. ex., inibidores da bomba de prótons [PPis], receptor antagonista de histamina tipo 2 [H2], e antiácidos) são coadministrados com CABOMETRYX®.

#### *Inibidores de MRP2*

CABOMETRYX® é um substrato da MRP2. Portanto, a administração de inibidores de MRP2 (p. ex., ciclosporina, efavirenz, entricitabina, abacavir, adefovir, cidofovir, saquinavir, tenofovir, lamivudina, nevirapina, ritonavir, furosamida, probenecida) pode aumentar as concentrações plasmáticas de cabozantinibe, portanto o uso concomitante de inibidores de MRP2 deve ser feito com cautela.

#### *Agentes sequestradores de sal biliar*

Os agentes sequestradores de sais biliares como colestiramina e colestagel podem interagir com o CABOMETRYX® e afetar a absorção (ou reabsorção), resultando em uma concentração plasmática potencialmente diminuída. O significado clínico dessas interações é desconhecido.

#### Efeito do CABOMETRYX® em outros medicamentos

##### *Anticoncepcional:*

O efeito do CABOMETRYX® na farmacocinética dos esteroides contraceptivos não foi investigado. Dessa forma, recomenda-se um método contraceptivo adicional, como um método de barreira.

##### *Anticoagulantes orais*

Devido à elevada ligação de cabozantinibe às proteínas plasmáticas, pode ser possível uma interação de deslocamento das proteínas plasmáticas com a varfarina. No caso de tal combinação, os valores de INR devem ser monitorados.

##### *Substratos de glicoproteína P*

CABOMETRYX® é um inibidor, mas não um substrato, das atividades de transporte da P-glicoproteína (P-gp). CABOMETRYX® pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de substratos coadministrados de P-gp (p. ex., fexofenadina, alisquiroeno, ambrisentana, etexilato de dabigatрана, digoxina, colchicina, maraviroque, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptana). Os pacientes em uso dessas substâncias devem ser alertados e acompanhados cuidadosamente.

##### *Ligação proteica*

CABOMETRYX® liga-se fortemente às proteínas *in vitro* no plasma humano ( $\geq 99,7\%$ ). É possível uma interação de deslocamento de proteínas plasmáticas com outras drogas altamente ligadas a proteínas (p. ex., varfarina).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CABOMETRYX<sup>®</sup> deve ser mantido à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

CABOMETRYX<sup>®</sup> tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

CABOMETRYX<sup>®</sup> 20 mg é um comprimido revestido, redondo, amarelo, sem sulco e gravado com "XL" em um dos lados e "20" no outro lado do comprimido.

CABOMETRYX<sup>®</sup> 40 mg é um comprimido revestido, triangular, amarelo, sem sulco e gravado com "XL" em um dos lados e "40" no outro lado do comprimido.

CABOMETRYX<sup>®</sup> 60 é um comprimido revestido, oval, amarelo, sem sulco e gravado com "XL" em um dos lados e "60" no outro lado do comprimido.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

CABOMETRYX<sup>®</sup> é um medicamento para uso oral exclusivo.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Os pacientes devem ser instruídos a não comer nada durante pelo menos 2 horas antes e 1 hora após a administração.

O tratamento com CABOMETRYX<sup>®</sup> deve ser iniciado por um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos.

CABOMETRYX<sup>®</sup> como monoterapia a dose recomendada de CABOMETRYX<sup>®</sup> em adultos é de 60 mg uma vez por dia. O tratamento deve continuar até que o paciente não esteja mais se beneficiando clinicamente da terapia ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável.

Os comprimidos de CABOMETRYX<sup>®</sup> (cabozantinibe) não são bioequivalentes à formulação em cápsulas do produto Cometriq<sup>®</sup> comercializado nos Estados Unidos e não devem ser utilizados de forma intercambiável.

CABOMETRYX<sup>®</sup> em combinação com nivolumabe como primeira linha no carcinoma de células renais (CCR) avançado:

A dose recomendada de CABOMETRYX<sup>®</sup> é de 40 mg, uma vez ao dia, em combinação com nivolumabe administrado intravenosamente em doses que podem ser de 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos). O tratamento com CABOMETRYX<sup>®</sup> deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O nivolumabe deve ser continuado até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou até 24 meses em pacientes sem progressão da doença (consulte a bula do medicamento nivolumabe para a correta posologia).

### Modificação do tratamento

O manejo de suspeitas de reações adversas a medicamentos pode exigir interrupção temporária e/ou redução de dose da terapia com cabozantinibe (ver Tabela 9). Quando a redução da dose é necessária, na monoterapia recomenda-se reduzir para 40 mg por dia e, em seguida, para 20 mg por dia.

Quando CABOMETRYX<sup>®</sup> é administrado em combinação com nivolumabe, recomenda-se reduzir a dose para 20 mg de CABOMETRYX<sup>®</sup>, uma vez ao dia, e então para 20 mg em dias alternados (vide bula do medicamento nivolumabe para modificações do tratamento recomendadas para esse medicamento).

As interrupções da dose são recomendadas para o tratamento de toxicidades de grau 3 ou maiores de CTCAE ou toxicidades intoleráveis de grau 2. As reduções de dose são recomendadas para eventos que, se persistentes, possam tornar-se sérios ou intoleráveis.

Se um paciente não tomar uma dose, a dose perdida não deve ser tomada caso esteja a menos de 12 horas antes da próxima dose.

**Tabela 7: Modificações recomendadas da dose de CABOMETYX® para reações adversas**

<b>Reação Adversa e Severidade</b>	<b>Modificação no tratamento</b>
Reações adversas de grau 1 e grau 2 que são toleráveis e facilmente gerenciadas.	O ajuste da dose geralmente não é necessário. Considerar adicionar cuidados de suporte conforme indicado.
Reações adversas de grau 2 que são intoleráveis e não podem ser gerenciadas com redução de dose ou cuidados de suporte.	Interromper o tratamento até que a reação adversa resolva para Grau $\leq 1$ . Adicionar cuidados de suporte conforme indicado. Considerar reiniciar com uma dose reduzida.
Reações adversas de grau 3 (exceto alterações laboratoriais clinicamente não relevantes).	Interromper o tratamento até que a reação adversa resolva para Grau $\leq 1$ . Adicionar cuidados de suporte conforme indicado. Reiniciar com uma dose reduzida.
Reações adversas de grau 4 (exceto alterações laboratoriais clinicamente não relevantes).	Interromper o tratamento. Instituir os cuidados médicos apropriados. Se a reação adversa resolver para Grau $\leq 1$ , reiniciar com uma dose reduzida. Se a reação adversa não for resolvida, interromper permanentemente o CABOMETYX®.
Elevações das enzimas hepáticas para pacientes com CCR tratados com CABOMETYX® em combinação com nivolumabe:	
ALT ou AST com valores acima de 3 vezes dos limites de referência, mas com valores menores ou iguais a 10 vezes dos limites de referência, sem bilirrubina total concorrente com valores maiores ou iguais a 2 vezes dos valores de referência.	Tanto CABOMETYX® como nivolumabe devem ser interrompidos até que estas reações adversas retornem para Grau $\leq 1$ . A terapia com corticosteroides pode ser considerada. Pode ser considerado reiniciar o tratamento com um único medicamento ou reiniciar sequencialmente com ambos os medicamentos, após a recuperação. Se for necessário reiniciar com nivolumabe, consulte a bula do produto.
ALT ou AST com valores acima de 10 vezes dos limites de referência ou com valores acima de 3 vezes dos limites de referência mais bilirrubina total com valores maiores ou iguais a 2 vezes dos limites de referência.	CABOMETYX® e nivolumabe devem ser descontinuados permanentemente e a terapia com corticosteroides pode ser considerada.

Nota: As notas de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns do National Cancer Institute para Eventos Adversos Versão 4.0 (NCI-CTCAE v4)

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### CABOMETYX® como monoterapia

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves mais comuns associadas ao cabozantinibe na população de CCR (incidência >1%) são dor abdominal, diarreia, náusea, hipertensão arterial, embolia arterial, hiponatremia, embolia pulmonar, vômitos, desidratação, fadiga, astenia, diminuição de apetite, trombose venosa profunda, tontura ou vertigem, hipomagnesemia e síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP).

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (apresentados por pelo menos 25% dos pacientes) na população de CCR incluíram diarreia, fadiga, náuseas, diminuição do apetite, SEPP, plaquetopenia, estomatite, anemia, hipertensão arterial, diminuição do peso, vômitos, disgeusia, constipação intestinal, AST aumentada e ALT aumentada. A hipertensão arterial foi observada com maior frequência na população com CCR não tratada previamente (67%) em comparação com os pacientes com CCR após terapia prévia direcionada com VEGF (37%).

As reações adversas graves mais frequentes na população com CHC (incidência  $\geq 1\%$ ) são encefalopatia hepática, astenia, fadiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, diarreia, hiponatremia, vômito, dor abdominal e trombocitopenia.

As reações adversas de qualquer grau mais frequentes (apresentados por pelo menos 25% dos pacientes) na população com CHC incluíram diarreia, diminuição do apetite, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, fadiga, náusea, hipertensão e vômito.

As reações adversas graves mais comuns na população de CDT (incidência  $\geq 1\%$ ) são diarreia, efusão pleural, pneumonia, embolia pulmonar, anemia, trombose venosa profunda, hipertensão, hipocalcemia, osteonecrose da mandíbula, dor, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, vômito e insuficiência renal.

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (apresentadas por pelo menos 25% dos pacientes) na população de CDT incluíram diarreia, SEPP, hipertensão, fadiga, diminuição do apetite, náusea, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase e hipocalcemia.

#### Reações Adversas – frequência por indicação

As reações adversas identificadas em estudos clínicos de CABOMETYX® como monoterapia ou relatadas pós-comercialização estão listadas pela classe de sistema de órgão MedDRA e frequência de categorias.

Os parâmetros de frequência das reações adversas para cada indicação são definidos como:

- Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Reação muito rara (ocorre entre menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
- Não conhecidas (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

A Tabela 8 inclui reações adversas relevantes para a cabozantinibe e se aplica a monoterapia com cabozantinibe. A Tabela 9 inclui reações adversas adicionais especificamente relevantes quando cabozantinibe é administrado em combinação com nivolumabe. Todos os parâmetros laboratoriais vinculados aos conceitos médicos listados e termos médicos ou laboratoriais considerados de menor gravidade em relação aos conceitos médicos mencionados são considerados listados nas reações adversas mencionadas.

**Tabela 8: Reações adversas a medicamentos (RAMs) reportadas em estudos clínicos ou pós-comercialização em pacientes tratados com cabozantinibe em monoterapia**

<b>Infecções e infestações</b>	
Comum	Abcesso, pneumonia
<b>Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático</b>	
Muito comum	anemia, trombocitopenia
Comum	neutropenia, linfopenia
<b>Distúrbios endócrinos</b>	
Muito comum	hipotireoidismo*
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	
Muito comum	diminuição do apetite, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia
Comum	desidratação, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, hipoglicemia
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Muito comum	disgeusia, cefaleia, tontura
Comum	neuropatia periférica <sup>a</sup> (incluindo sensorial)
Incomum	convulsão, acidente vascular cerebral, síndrome de encefalopatia reversível posterior
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>	
Comum	tinido
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incomum	infarto agudo do miocárdio
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Muito comum	hipertensão, hemorragia <sup>b*</sup>
Comum	trombose venosa <sup>c</sup>
Incomum	crise hipertensiva, trombose arterial (trombose de qualquer artéria) e embolia arterial (embolia de qualquer artéria).
Desconhecido	aneurismas, dissecções de artéria
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	
Muito comum	disfonia, dispneia, tosse
Comum	embolia pulmonar
Incomum	pneumotórax
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Muito comum	diarreia*, náuseas, vômito, estomatite, constipação, dor abdominal, dispepsia
Comum	perfuração gastrointestinal* (incluindo pneumoperitônio), pancreatite, fístula*, doença de refluxo gastroesofágico, hemorroidas, dor oral, boca seca, disfagia
Incomum	glossodinia
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	

Comum	encefalopatia hepática*
Incomum	hepatite colestática
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	
Muito comum	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (hiperceratose), exantema (incluindo erupções cutâneas específicas)
Comum	prurido, alopecia, pele seca, dermatite acneiforme, alteração da cor do cabelo, hiperqueratose, eritema
Desconhecido	vasculite cutânea
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Muito comum	dor nas extremidades
Comum	espasmos musculares, fistula
Incomum	osteonecrose/osteonecrose da mandíbula
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Comum	proteinúria
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	
Muito comum	fadiga, inflamação das mucosas, astenia, edema periférico
<b>Investigações<sup>d</sup></b>	
Muito comum	diminuição do peso, aumento da ALT, aumento da AST
Comum	aumento da GGT, aumento da creatinina, aumento da amilase, aumento da lipase, aumento do colesterol, aumento dos triglicérides
<b>Lesões, envenenamento e complicações em procedimentos</b>	
Incomum	complicações de feridas <sup>e</sup>

\*Ver abaixo a descrição de reações adversas selecionadas para mais detalhes

<sup>a</sup> Incluindo polineuropatia, neuropatia periférica que é principalmente sensorial

<sup>b</sup> Incluindo epistaxe como a reação adversa mais relatada

<sup>c</sup> Todas as trombozes venosas, incluindo trombose venosa profunda

<sup>d</sup> Com base nas reações adversas notificadas

<sup>e</sup> Cicatrização prejudicada, complicação no local da incisão e deiscência da ferida

## **CABOMETYX<sup>®</sup> em uso combinado com nivolumabe**

### Resumo do perfil de segurança

Quando CABOMETYX<sup>®</sup> é administrado em combinação com nivolumabe, consultar também a bula do produto nivolumabe antes do início do tratamento.

De forma geral, nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg em CCR (n = 320), com um acompanhamento mínimo de 16 meses, apresentaram como reações adversas sérias mais frequentes (≥ 1%): diarreia, pneumonites, embolismo pulmonar, pneumonia, hiponatremia, pirexia, insuficiência adrenal, vômito e desidratação.

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 25\%$ ) foram diarreia, fadiga, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, estomatite, dor musculoesquelética, hipertensão, erupção cutânea, hipotireoidismo, diminuição do apetite, náusea, dor abdominal, . A maioria das reações adversas foram leves a moderadas (Grau 1 ou 2).

As reações adversas identificadas no estudo clínico de cabozantinibe em combinação com nivolumabe estão listadas na Tabela 9, de acordo com a classificação MedDRA e categorias de frequência.

Os parâmetros de frequência das reações adversas para cada indicação são definidos como:

- Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Reação muito rara (ocorre entre menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
- Não conhecidas (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 9: Reações adversas observadas somente para cabozantinibe combinado com nivolumabe**

<b>Infecções e infestações</b>	
Muito comum	infecção do trato respiratório superior
Incomum	pneumonia
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>	
Comum	eosinofilia
<b>Distúrbios do sistema imune</b>	
Comum	hipersensibilidade (incluindo reação anafilática)
Incomum	reação de hipersensibilidade relacionada à infusão
<b>Distúrbios endócrinos</b>	
Muito comum	hipertireoidismo, hipotireoidismo
Comum	insuficiência adrenal
Incomum	hipofisite, tireoidite
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	
Muito comum	diminuição do apetite
Comum	desidratação
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Muito comum	Disgeusia, tontura, dor de cabeça
Comum	neuropatia periférica
Incomum	encefalite autoimune, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>	
Comum	Zumbido
<b>Distúrbios dos olhos</b>	
Comum	olhos secos, visão turva
Incomum	uveíte
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Comum	fibrilação atrial, taquicardia,
Incomum	miocardite
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Muito Comum	hipertensão
Comum	trombose <sup>a</sup>
Incomum	embolia arterial
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	
Muito comum	disfonia, dispneia e tosse
Comum	pneumonite, embolia pulmonar, , epistaxe, derrame pleural
Incomum	pneumotórax

<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comum	diarreia, vômito, náusea, constipação, estomatite, dor abdominal, dispepsia
Comum	colite, gastrite, dor oral, boca seca, hemorroidas
Incomum	pancreatite, perfuração do intestino delgado <sup>b</sup> , glossodinia
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Comum	Hepatite <sup>a</sup> ,
Desconhecido	síndrome do desaparecimento do ducto biliar <sup>c</sup>
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	
Muito comum	síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea <sup>d</sup> , prurido
Comum	alopecia, pele seca, eritema, mudança na cor do cabelo
Incomum	psoríase, urticária
Desconhecido	Vasculite cutânea
<b>Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo</b>	
Muito comum	dor musculoesquelética <sup>e</sup> , artralgia, espasmo muscular,
Comum	artrite
Incomum	miopatia, osteonecrose da mandíbula, fistula
<b>Distúrbios renal e urinário</b>	
Muito comum	proteínúria
Comum	insuficiência renal, lesão renal aguda
Incomum	nefrite
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	
Muito comum	fadiga, pirexia, edema
Comum	dor, dor no peito
<b>Investigações<sup>f</sup></b>	
Muito comum	aumento da ALT, aumento da AST, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglicemia, linfopenia, aumento da fosfatase alcalina, aumento da lipase, aumento da amilase, trombocitopenia, aumento da creatinina, anemia, leucopenia, hipercalemia, neutropenia, hipercalcemia, hipoglicemia, hipocalemia, aumento da bilirrubina total, , hipermagnesemia, hipernatremia, perda de peso.
Comum	aumento do colesterol sanguíneo, hipertrigliceridemia,

As frequências de reações adversas apresentadas na Tabela 11 podem não ser totalmente atribuíveis ao cabozantinibe isoladamente, mas podem conter contribuições da doença subjacente ou do nivolumabe usado em uma combinação.

<sup>a</sup> Trombose é um termo composto que inclui trombose da veia porta, trombose da veia pulmonar, trombose pulmonar, trombose aórtica, trombose arterial, trombose venosa profunda, trombose da veia pélvica, trombose da veia cava, trombose venosa, trombose venosa do membro

<sup>b</sup> Foram relatados casos fatais

<sup>c</sup> Com exposição prévia ou concomitante a inibidores de controle imunológico

<sup>d</sup> Erupção cutânea é um termo composto que inclui dermatite, dermatite acneiforme, dermatite bolhosa, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa

<sup>e</sup> Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor musculoesquelética no peito, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor na coluna

<sup>f</sup> As frequências dos termos laboratoriais refletem a proporção de pacientes que apresentaram piora nos exames laboratoriais desde o início do tratamento, com exceção da diminuição de peso, do aumento do colesterol sanguíneo e da hipertrigliceridemia

#### Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados das seguintes reações baseiam-se em pacientes que receberam CABOMETYX<sup>®</sup> 60 mg uma vez ao dia, como monoterapia nos estudos pivotaes em pacientes de CCR após tratamento prévio com inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), CCR sem tratamento prévio e pacientes que receberam CABOMETYX<sup>®</sup> 40 mg uma vez ao dia em combinação com nivolumabe no CCR avançado de primeira linha.

#### Perfuração do trato gastrointestinal (GI)

No estudo METEOR, em CCR após terapia prévia direcionada com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), perfurações do trato gastrointestinal foram relatadas em 0,9% (3/331) dos pacientes tratados com cabozantinibe. Os eventos foram de Grau 2 ou 3. O tempo médio de início foi de 10,0 semanas.

No estudo CABOSUN, em paciente com CCR sem tratamento prévio, perfurações do trato gastrointestinal foram relatadas em 2,6% (2/78) dos pacientes tratados com cabozantinibe. Os eventos foram de grau 4 e 5.

No estudo CELESTIAL em CHC, foram relatadas perfurações gastrointestinais em 0,9% dos pacientes tratados com cabozantinibe (4/467). Todos os eventos foram de Grau 3 ou 4. O tempo médio até o início foi de 5,9 semanas. No estudo COSMIC-311, perfuração do trato gastrointestinal grau 4 foi relatada em um paciente (0,6%) dos pacientes tratados com cabozantinibe e ocorreu após 14 semanas de tratamento.

No estudo CA2099ER, cabozantinibe em combinação com nivolumabe no tratamento de primeira linha de CCR avançado, a incidência de perfurações do trato gastrointestinal foi 1,3% (4/320) dos pacientes tratados. Um evento foi de grau 3, dois eventos foram de grau 4 e um evento foi de grau 5 (fatal)..

Ocorreram perfurações fatais no programa clínico de cabozantinibe.

#### Encefalopatia hepática

No estudo CELESTIAL em CHC, foi relatada encefalopatia hepática (encefalopatia hepática, encefalopatia, encefalopatia hiperamonémica) em 5,6% dos pacientes tratados com cabozantinibe (26/467); Eventos de grau 3-4 em 2,8% e um (0,2%) evento de grau 5. O tempo médio de início foi de 5,9 semanas.

Não foram relatados casos de encefalopatia hepática nos em estudos CCR (METEOR, CABOSUN e CA2099ER) e em estudo CDT (COSMIC-311).

#### Diarreia

No estudo METEOR, em CCR após terapia prévia direcionada com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), diarreia foi relatada em 74% dos pacientes tratados com cabozantinibe (245/331); Eventos de grau 3-4 em 11%. O tempo médio de início foi de 4,9 semanas.

No estudo CABOSUN, em paciente com CCR sem tratamento prévio, diarreia foi relatada em 73% dos pacientes tratados com cabozantinibe (57/78); Eventos de grau 3-4 em 10%.

No estudo CELESTIAL em CHC, foi relatada diarreia em 54% dos pacientes tratados com cabozantinibe (251/467); Eventos de grau 3-4 em 9,9%. O tempo médio até o início de todos os acontecimentos foi de 4,1 semanas. A diarreia

levou a modificações, interrupções e descontinuações da dose em 84/467 (18%), 69/467 (15%) e 5/467 (1%) dos indivíduos, respetivamente.

No estudo COSMIC-311, diarreia foi relatada em 62% dos pacientes tratados com cabozantinibe (105/170); eventos de Grau 3-4 em 7.6%. A diarreia levou à redução e interrupção da dose em 24/170 (14%) e 36/170 (21%) dos pacientes, respectivamente.

No estudo CA2099ER, cabozantinibe em combinação com nivolumabe no tratamento de primeira linha de CCR avançado, a incidência de diarreia foi relatada em 64,7% (207/320) dos pacientes tratados; Eventos de grau 3-4 em 8,4% (27/320). O tempo médio para o início de todos os eventos foi de 12,9 semanas. O atraso ou redução da dose ocorreu em 26,3% (84/320) e a descontinuação em 2,2% (7/320) dos pacientes com diarreia, respectivamente.

### Fístulas

No estudo METEOR, em CCR após terapia prévia direcionada com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fístulas foram relatadas em 1,2% (4/331) dos pacientes tratados com cabozantinibe e incluíram fístulas anais em 0,6% (2/331) pacientes tratados com cabozantinibe. Um evento foi de Grau 3; o restante foi de Grau 2. O tempo médio de início foi de 30,3 semanas.

No estudo CABOSUN, em paciente com CCR sem tratamento prévio, não foram relatados casos de fístulas.

No estudo CELESTIAL em CHC, foram relatadas fístulas em 1,5% (7/467) dos pacientes com CHC. O tempo médio para início foi de 14 semanas.

No estudo COSMIC-311, foram relatadas fístulas em 1,8% (3/170) dos pacientes tratados com cabozantinibe.

No estudo CA2099ER, cabozantinibe em combinação com nivolumabe no tratamento de primeira linha de CCR avançado, a incidência de fistula foi relatada em 0,9% (3/320) dos pacientes tratados e a gravidade foi de Grau 1.

Fístulas fatais ocorreram no programa clínico de cabozantinibe

### Hemorragia

No estudo METEOR, em CCR após terapia prévia direcionada com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a incidência de eventos hemorrágicos graves (Grau  $\geq$  3) foi de 2,1% (7/331) em pacientes tratados com cabozantinibe CCR. O tempo médio de início foi de 20,9 semanas.

No estudo CABOSUN, em paciente com CCR sem tratamento prévio, a incidência de eventos hemorrágicos graves (Grau  $\geq$  3) foi de 5,1% (4/78) em pacientes tratados com cabozantinibe com CCR.

No estudo CELESTIAL em CHC, a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves (Grau  $\geq$  3) foi de 7,3% nos pacientes tratados com cabozantinibe (34/467). O tempo médio para início foi de 9,1 semanas.

No estudo CA2099ER, cabozantinibe em combinação com nivolumabe no tratamento de primeira linha de CCR avançado, a incidência de hemorragia  $\geq$  Grau 3 foi de 1,9% (6/320) dos pacientes tratados.

No estudo COSMIC-311, a incidência de eventos graves de hemorragia (grau  $\geq$  3) foi de 2,4% nos pacientes tratados com cabozantinibe (4/170). Tempo médio para início foi de 80,5 dias. Hemorragias fatais ocorreram no programa clínico de cabozantinibe.

### Síndrome de encefalopatia reversível posterior (SERP)

Não foram relatados casos de PRES nos estudos METEOR, CABOSUN, CELESTIAL ou CA2099ER, mas SERP foi relatado em um paciente no estudo COSMIC-311 para CDT e raramente em outros estudos clínicos (em 2/4872 indivíduos; 0,04%).

### Enzimas hepáticas elevadas quando cabozantinibe é combinado com nivolumabe em CCR

Em um estudo clínico de pacientes com CCR não tratados previamente que receberam cabozantinibe em combinação com nivolumabe, foi observada uma maior incidência de graus 3 e 4 de aumento de ALT (10,1%) e aumento de AST (8,2%) em relação a monoterapia com cabozantinibe em pacientes com CCR avançado (aumento de ALT de 3,6% e de AST de 3,3% no estudo METEOR). O tempo médio para o início do grau  $\geq 2$  de aumento da ALT ou AST foi de 10,1 semanas (intervalo: 2 a 106,6 semanas; n = 85). Em pacientes com ALT ou AST aumentada grau  $\geq 2$ , as elevações foram resolvidas para Graus 0-1 em 91% com tempo médio de resolução de 2,31 semanas (intervalo: 0,4 a 108,1 semanas).

Entre os 45 pacientes com ALT ou AST aumentada de Grau  $\geq 2$  que foram reintroduzidos com cabozantinibe (n = 10) ou nivolumabe (n = 10) administrados como agente único ou com ambos (n = 25), a recorrência de Grau  $\geq 2$  aumentou ALT ou AST foi observada em 4 pacientes que receberam cabozantinibe, em 3 pacientes que receberam nivolumabe e em 8 pacientes que receberam cabozantinibe e nivolumabe.

### Hipotireoidismo

No estudo METEOR, em CCR após terapia prévia direcionada com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a incidência de hipotireoidismo foi de 21% (68/331).

No estudo CABOSUN, em CCR sem tratamento prévio, a incidência de hipotireoidismo foi de 23% (18/78) em pacientes com CCR tratados com cabozantinibe.

No estudo CELESTIAL em CHC, a incidência de hipotireoidismo foi de 8,1% (38/467) em pacientes tratados com cabozantinibe e eventos de Grau 3 em 0,4% (2/467).

No estudo COSMIC-311, em CDT a incidência de hipotireoidismo foi de 2,4% (4/170), todos de grau 1-2, nenhum necessitando de modificação do tratamento.

No estudo CA2099ER, cabozantinibe em combinação com nivolumabe no CCR avançado no tratamento de primeira linha, a incidência de hipotireoidismo foi de 35,6% (114/320) dos pacientes tratados.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Não existe tratamento específico para uma superdose de CABOMETYX<sup>®</sup> e os seus possíveis sintomas de superdose não foram estabelecidos. No caso de suspeita de superdose, CABOMETYX<sup>®</sup> deve ser suspenso e deve ser instituído tratamento de suporte. Parâmetros laboratoriais clínicos metabólicos devem ser monitorados pelo menos semanalmente ou conforme clinicamente apropriado para avaliar possíveis tendências de alteração. As reações adversas associadas à superdose devem ser tratadas sintomaticamente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



## DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6977.0004

*Registrado e Importado por:*

**Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.**

Praça Professor José Lannes, 40 – cj. 101

04571-100, São Paulo - SP

CNPJ 07.718.721/0001-80

*Produzido por:*

**Patheon Inc.**

Mississauga, ON Canada

OU

*Produzido por:*

**Patheon Inc.**

Mississauga, ON Canada

*Embalado por:*

**Tjoapack Netherlands B.V.**

Etten-Leur, Holanda

**SAC**  
0800 770 1820



[sac.brasil@ipsen.com](mailto:sac.brasil@ipsen.com)

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/05/2025.

VPS V10

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/10/2018	1019704/18-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2018	0347194/18-2	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	15/10/2018	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
21/12/2018	1202600/18-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2018	1000597/18-8	1492 - MEDICAMENTO NOVO - Retificação de publicação - ANVISA	17/12/2018	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
18/04/2019	0352582/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2018	1000597/18-8	1492 - MEDICAMENTO NOVO - Retificação de publicação - ANVISA	17/12/2018	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
23/07/2020	2404416/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2020	2404416/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
01/02/2021	0414971/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2021	0414971/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2021	VP 3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30

							<u>VPS</u> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
12/08/2021	3163844/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/05/2019	0486073/19-0	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	02/08/2021	<u>VP</u> 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? <u>VPS</u> 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
09/03/2022	0970842/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2021	4800590/21-8	11011 – RDC 73/2016 – NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	06/12/2021	<u>VP</u> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. DIZERES LEGAIS <u>VPS</u> 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
11/04/2022	2212655/22-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2020	3773478/20-4 3773549/20-7	11121 – RDC 73/2016 – NOVO Inclusão de nova indicação terapêutica	11/04/2022	<u>VP</u> 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30

					11118 – RDC 73/2016 – NOVO - Alteração de posologia		8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? <u>VPS</u> 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
12/12/2022	5041451/22-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2022	4856998/22-6	70798 – AFE – ALTERAÇÃO – MEDICAMENTO S E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS – ENDEREÇO MATRIZ	05/12/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
04/01/2023	0008182/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2022	8423466/21-1	11121 - RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova indicação terapêutica	26/12/2022	<u>VP</u> 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODEE ME CAUSAR? <u>VPS</u> 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
05/01/2023	0013685/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	17/12/2022	8423466/21-1	11121 - RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova indicação terapêutica	26/12/2022	<u>VP</u> 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30

		de Bula – RDC 60/12					<p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODEE ME CAUSAR?</p> <p><u>VPS</u></p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
02/08/2023	0806854/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2023	0806854/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2023	<p><u>VP</u></p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><u>VPS</u></p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
09/05/2025	<i>Não se aplica, pois só estará disponível após essa submissão</i>	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2024	1341057/24-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	31/03/2025	<p><u>VP</u></p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO</p>	VP/VPS	20, 40 e 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30

