Venta bajo receta	Industria Argentii
FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA	
Cada comprimido recubierto de Bozatinix 20 mg contiene:	
Cabozantinib Malato	25,350 m
Celulosa microcristalina	54,450 m
Lactosa Monohidrato	27,000 m
Hidroxipropilcelulosa LF	3,600 m
Croscarmelosa sódica	7,200 m
Dióxido Silicio Coloidal	1,200 m
Estearato de magnesio	1,200 m
Alcohol polivinílico	1,440 m
Polietilenglicol 4000	0,407 m
Talco	0,727 m
Dióxido de titanio	0,533 m
FD&C Azul #2 (Índigo Carmín) laca alumínica	0,331 m
FD&C Azul #1 (Azul brillante) laca alumínica	0,162 m
Cada comprimido recubierto de Bozatinix 40 mg contiene:	
Cabozantinib Malato	50,700 m
Celulosa microcristalina	108,900 m
Lactosa Monohidrato	54,000 m

Cabozantinib Malato	50,700 mg
Celulosa microcristalina	108,900 mg
Lactosa Monohidrato	54,000 mg
Hidroxipropilcelulosa LF	7,200 mg
Croscarmelosa sódica	14,400 mg
Dióxido Silicio Coloidal	2,400 mg
Estearato de magnesio	2,400 mg
Alcohol polivinílico	2,880 mg
Polietilenglicol 4000	1,440 mg
Talco	1,080 mg
Dióxido de titanio	1,800 mg
Cada comprimido recubierto de Bozatinix 60 mg contiene:	
Cabozantinib Malato	76,050 mg
Celulosa microcristalina	163,350 mg
Lactosa Monohidrato	81,000 mg
Hidroxipropilcelulosa LF	10,800 mg
Croscarmelosa sódica	21,600 mg
Dióxido Silicio Coloidal	3,600 mg
Estearato de magnesio	3,600 mg
Alcohol polivinílico	4,320 mg
Polietilenglicol 4000	2,182 mg
Talco	1.598 mg

### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-kinasa. Código ATC: L01EX07.

Dióxido de titanio

Óxido de hierro amarill

Carcinoma de células renales (CCR)

FD&C Amarillo #5 (Tartrazina) laca alumínica

Bozatinix está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en

### Carcinoma hepatocelular (CHC)

Bozatinix está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

o es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosina-kinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmaco resistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de Cabozantinib con una serie de kinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelia vascular). Asimismo, Cabozantinib inhibe otras tirosina-kinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina kinasa 3 tipo Fms

### Efectos farmacodinámicos

Cabozantinilo demostró inhibir el crecimiento tumoral relacionado con la dosis, regresión tumoral y/o inhibición de metástasis en una gran variedad de modelos de tumores preclínicos.

En un estudio clínico controlado de Cabozantinib en pacientes con cáncer medular de tiroides se observó un incremento, con respecto al valor inicial, del intervalo QT (usando la corrección de Fridericia, QTcF) de 10 - 15 ms en el Día 29 (pero no en el Día 1) después del comienzo del tratamiento con Cabozantinib (a una dosis de 140 mg diarios). Este efecto no se asoció con cambios en la morfología de las formas de onda cardíacas ni con nuevos ritmos. Ningún sujeto tratado con Cabozantinib presentó un QTcF > 500 ms confirmado, ni tampoco lo hizo ningún sujeto tratado con Cabozantinib presentó un QTcF > 500 ms confirmado, ni tampoco lo hizo ningún sujeto tratado con Cabozantinio nib en los estudios en CCR o CHC (a una dosis de 60 mg).

### Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de Cabozantinib, las concentraciones plasmáticas máximas de Cabozantinib se alcanzan entre 3 y 4 horas después de dicha administración. Los perfiles de concentración plasmática con respecto al tiempo muestran un segundo pico de absorción máxima aproximadamente 24 horas después de la administración, lo que sugiere que Cabozantinib puede verse sujeto a recirculación enterohenática

le circulación enteronepatica.

La administración diaria repetida de 140 mg de Cabozantinib durante 19 días dio como resultado una acumulación media de Cabozantinib (basada en el ABC) aproximadamente 4 a 5 veces superior a la administración de una dosis única. El estado estacionario se alcanza aproximadamente el día 15. Una comida con alto contenido graso incrementó moderadamente los valores de  $C_{\max}$  y ABC (41% y 57%, respectivamente) en comparación a las condiciones de ayuno en voluntarios sanos a los que se administró una dosis única de 140 mg de Cabozantinib oral. No se dispone de información sobre el efecto exacto de los alimentos cuando se ingieren una hora después de la administración de Cabozan-

No pudo demostrarse que hubiera bioequivalencia entre las formulaciones en cápsulas y comprimidos

Cabozantínib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano *in vitro* (≥ 99,7%). En base a un modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución del compartimento central se estimó en 212 L. La unión a proteínas no se altera en sujetos con insuficiencia renal o hepática

Cabozantinib se metabolizó in vivo, detectándose cuatro metabolitos presentes en el plasma a exposiciones (ABC) superiores al 10% de la molécula original: XL184-N-óxido, producto de degradaexposiciones (ABC) superiores ai 10% de la molecula originar. XL184-N-oxido, producto de degrada-ción XL184 amida, XL184 monohidroxisulfato, y sulfato de producto de degradación 6-desmetil amida. Dos metabolitos no conjugados (XL184-N-óxido y producto de degradación XL184 amida), que poseen < 1% de la potencia de inhibición de la kinasa en la diana del cabozantinib original, representan cada uno de ellos < 10% de la exposición plasmática total relacionada con el fármaco.

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4 *in vitro*; CYP2C9 demostró tener un efecto mínimo sobre la

De acuerdo a un análisis farmacocinético poblacional de Cabozantinib, la semivida plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. Se calculó que el aclaramiento medio en estado estacionario era de 2,48 l/h. En un período de recogida de 48 días tras una sola dosis de Cabozanti nib-14C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radiactividad administrada, siendo el 54% en heces y el 27% en orina.

### Poblaciones especiales

Insuficiencia renal De acuerdo a los resultados de un estudio publicado en pacientes con insuficiencia renal indica que los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para Cabozantinib en plasma,  $C_{\rm mix}$  y ABC $_{\rm c-int}$ , fueron un 19% y un 30% más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve, y un 2% y un 6-7% más elevados para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado pacientes con insuficiencia renal grave.

2,260 mg

0.220 mg

En base a un análisis farmacocinético de población integrado en sujetos sanos y pacientes con cáncer (incluido CHC), no se observó diferencia clínicamente significativa en la exposición plasmática media de Cabozantinib entre los sujetos con función hepática normal e insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave.

En un análisis farmacocinético poblacional no se identificó ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de Cabozantinib basada en la raza.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe indicarse y ser supervisado por un médico con experiencia en la administración de

Bozatinix (Cabozantinib) comprimidos recubiertos no se debe utilizar de manera intercambiable con las cápsulas de Cabozantinib. Para el CCR y CHC, la dosis recomendada de Bozatinix es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente con el uso de la medicación o

## hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Modificaciones de la dosis ante reacciones adversas

El manejo de los efectos no deseados de la medicación puede requerir la interrupción temporal y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Bozatinix (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades ntolerables de grado 2. Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían tornarse graves o intolerables.

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

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado ≤ 1. Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado. Considerar reiniciar

el tratamiento con una dosis reducida. Reacciones adversas de grado 3 (a Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado ≤ 1. excención de anomalías de laboratorio si Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado. Reiniciar el tamiento con una dosis reducida. Reacciones adversas de grado 4 (a nterrumpir el tratamiento Instaurar medidas terapéuticas adecuadas excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica) Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1, reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4. Se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

permanentemente la administración de Bozatinix.

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

Pacientes de edad avanzada o se recomienda un ajuste específico de la dosis de Bozatinix en pacientes de edad avanzada (≥

No es necesario ajustar la dosis en función de la etnia.

### Insuficiencia renal

Bozatinix se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada Bozatinix no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia de Cabozantinib en esta población.

### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis. Dado que sólo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de seguridad global. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave

## Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer

(Child-Pugh C), por lo que Cabozantinib no está recomendado en estos pacientes

recomendaciones específicas de dosificación.

#### Población pediátrica No se han establecido aún la seguridad y la eficacia de Cabozantinib en niños y adolescentes menores

de 18 años.

Modo de administración Bozatinix se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. No administrar Bozatinix con alimentos; se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos dos horas antes y una hora después de tomar Bozatinix.

### CONTRAINDICACIONES

Bozatinix está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del Dado que la inayoria de las leacciones auversas pueden maintestarse en las rases iniciales der tratamiento con Bozatinix, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de la terapia para determinar si se justifica la modificación de la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria y alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea,

Las reducciones y las interrupciones de la dosis a consecuencia de eventos adversos se produjeron en el 59,8% y el 70%, respectivamente, de los pacientes con carcinoma de células renales que ya habían recibido tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y tratados con Cabozantinib en estudios clínicos publicados. En el 19,3% de los pacientes fueron requeridas dos reducciones de la dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 55 días, y de 38 días hasta la primera interrupción de

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, las reducciones de dosis y las interrupcio-

nes de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en ensayos clínicos publicados.
En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, se produjeron reducciones de

dosis e interrupciones de la dosis en el 62% y el 84%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en estudios clínicos publicados. Se requirieron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de la dosis fue de 28 días. Se recomienda un control más estrecho en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

## En pacientes tratados con Cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas

Tabla 2. Reacciones adversas

de la función hepática (aumentos en alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa

[AST] y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con Bozatinix y vigilar de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con empeoramiento de las pruebas de función hepática que se considera relacionado con el tratamiento con Cabozantinib (cuando no hay una causa alternativa evidente), se deben seguir las pautas de modificación de dosis de la Tabla 1.

Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia henática leve o moderada. Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con Cabozantinib. No se recomienda el uso de Bozatinix en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) ya que Cabozantinib no se ha estudiado en esta población y la exposición puede aumentar en estos pacientes.

### Encefalopatía hepática

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

### Perforaciones y fístulas

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

### Trastornos gastrointestinales (GI)

Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor oral fueron algunas de las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia. Se debe implementar un tratamiento médico inmediato, que incluya tratamiento de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. En caso de eacciones adversas GI significativas persistentes o recurrentes se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la interrupción permanente de Cabozantinib (ver Tabla 1).

Acontecimientos tromboembólicos Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido embolismo pulmonar y tromboem bolismo arterial, en algunos casos letales, con Cabozantinib. Se observó trombosis de la vena porta con Cabozantinib, incluyendo un episodio mortal, en estudios clínicos publicados en pacientes con CHC; los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta parecían estar en mayor riesgo de desarrollar trombosis de dicha vena.

Bozatinix se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Bozatinix se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica clínicamente significativa.

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

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

### Aneurismas y disecciones arteriales

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

En estudios clínicos publicados en pacientes con CHC se notificó trombocitopenia y disminución de plaquetas. Durante el tratamiento con Cabozantinib se deben controlar los niveles de plaquetas y la dosis se debe modificar en función de la gravedad de la trombocitopenia (ver Tabla 1).

#### Complicaciones en la cicatrización Se han observado complicaciones de cicatrización con la utilización de Cabozantinib

De ser posible, el tratamiento con Bozatinix se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida la cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con Bozatinix después de la intervención se debe basar en la evaluación clínica y la expectativa de lograrse una cicatrización adecuada de la herida. La administración de Bozatinix se debe interrumpir en pacientes con complicaciones en la cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

## e han observado casos de hipertensión con la utilización de Cabozantinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Bozatinix. Durante el tratamiento con Bozatinix, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de

## 420 mm x 250 mm

hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de Bozatinix se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de Bozatinix se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis. La administración de Bozatinix se debe

## Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

almo-plantar con la utilización de Cabozantinib ervado casos de síndrome de Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bozatinix. El tratamiento inix debe reanudarse a una dosis más baia una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

#### Se han observado casos de proteinuria con la utilización de Cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con Bozatinix. La administración de Bozatinix se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de Cabozan-

tinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas,

## inibilidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con Bozatinix se debe interrumpir en pacientes con SLPR. Prolongación del intervalo QT

Bozatinix se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarritmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Durante el tratamiento con Bozatinix, se debe considerar la monitorización periódica con ECG v ación de electrolitos séricos (calcio, potasio y magnesio

## Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo

e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con Cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de Bozatinix en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

## Advertencias sobre excipientes

ne lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Efectos de otros medicamentos sobre Cabozantinib

de pomelo) y Bozatinix debe hacerse con precaución.

Inhibidores e inductores de CYP3A4 Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración de ketoconazol -un inhibidor potente de CYP3A4- a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de Cabozantinib e incrementó la exposición plasmática (ABC) de dosis únicas de Cabozantinib. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo

La administración de rifampicina -un inductor potente de CYP3A4- a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de Cabozantinib y redujo la exposición plasmática (ABC) de dosis únicas de Cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, fenitorina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales conteniendo hierba de San Juan [Hypericum perforatum]) con Bozatinix.

## gentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol con una dosis única de Cabozantínib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (ABC) de Cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar en forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBPs, antagonistas de los receptores H2, y antiácidos) con Bozatinix

## Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios in vitro demuestran que Cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáti-Se debe tener precaución con la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclospo-

## Quelantes de las sales biliares

rina, efavirenz o emtricitabina) y Bozatinix

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

### Efectos de Cabozantinib sobre otros medicamentos conceptivos esteroides

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

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de Cabozantinib, es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de RIN. Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor, pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P

(Pgp) en un sistema de ensavo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, Cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de la Pop (por ejemplo, fexofenadina, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol,

# ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban Bozatinix.

En estudios de toxicidad de hasta seis meses de duración con dosis repetidas en la rata y en el perro los órganos diana de la toxicidad fueron: el tracto gastrointestinal, la médula ósea, los tejidos linfoides, el riñón y los tejidos suprarrenales y del aparato reproductor. El nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de estos hallazgos se situó por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

En una serie de pruebas de genotoxicidad. Cabozantinib no mostró potencial mutagénico ni clastogénico.

El potencial carcinogénico de Cabozantinib se ha evaluado en dos especies: ratones transgénicos rasH2 v ratas Sprague-Dawley. En un estudio de 2 años de potencial carcinogénico de la rata, los hallazgos neoplásicos relacionados con Cabozantinib consistieron en un aumento de la incidencia de feocromocitoma benigno, solo o en combinación con feocromocitoma maligno/feocromocitoma maligno compleio de la médula suprarrenal en ambos sexos con exposiciones muy por debajo de la exposición prevista en seres humanos. Se desconoce la relevancia clínica de las lesiones neoplásicas observadas en ratas, pero es probable que sea baia. Cabozantinib no fue cancerígeno en modelos de ratón a una exposición ligeramente superior a la exposición terapéutica propuesta en humanos. Los estudios de fertilidad en ratas han mostrado una reducción de la fertilidad en machos y hembras. Asimismo, se ha observado hipoespermatogénesis en el perro por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista. Han realizado estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos. En la rata, Cabozantinib provocó pérdidas post-implantación, edema fetal, tat en ratas y conejos. En a rata, vacabzantinio provoco periodas post-inipiantacion, edenta teta, paladar hendido/labio leporino, aplasia cutánea y cola deforme o rudimentaria. En el conejo, Cabozan-tinib provocó cambios en los tejidos blandos del feto (reducción del tamaño del bazo, lóbulo medio del pulmón de tamaño reducido o ausente) y un incremento de la incidencia fetal de malformaciones otales. Los NOAEL de los resultados de toxicidad embriofetal y teratogénica se situaron por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

Las ratas jóvenes (comparables a una población pediátrica > 2 años de edad) que recibieron Cabozantinib presentaron un aumento de los valores de leucocitos, una disminución de la hematopoyesis, sistema reproductor femenino puberal/inmaduro (sin retraso de la abertura vaginal), anomalías dentales, disminución de la densidad y del contenido mineral óseo, pigmentación hepática e hiperplasia nodular linfoide. Las manifestaciones en el útero/ los ovarios y la disminución de la hematopoyesis fueron aparentemente pasajeras, mientras que los efectos sobre los parámetros óseos y la pigmenta-ción hepática se mantuvieron. Las ratas jóvenes (que se correlacionan con una población pediátrica < 2 años de edad) mostraron hallazgos relacionados con el tratamiento similares. Sin embargo, fueron aparentemente más sensibles a la toxicidad relacionada con Cabozantinib a niveles de dosis

#### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el

tratamiento con Bozatinix. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban Bozatinix también deben evitar quedarse embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento con Bozatinix. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse "métodos anticonceptivos eficaces", deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera.

No existen estudios de administración de Cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en

animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos. Se desconoce el

# iesgo en seres humanos.

No se debe utilizar Bozatinix durante el embarazo a menos que la situación clínica de la paciente requiera indefectiblemente el tratamiento con Cabozantinib ie desconoce si Cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el

tratamiento con Bozatinix y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completado el mismo

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en los datos de seguridad preclínicos publicados, el tratamiento con Cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos, Se debe aconsejar a los pacientes mujeres y varones que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento con Bozatinix.

### La influencia de Cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Con el tratamiento con Cabozantínib se han reportado reacciones adversas como fatiga y debilidad. Se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con Bozatinix.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las reacciones adversas graves más frecuentes asociadas con Cabozantinib en la población con CCR son diarrea, hipertensión, deshidratación, hiponatremia, náuseas, apetito disminuido, embolismo, fatiga, hipomagnesemia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) incluyen: diarrea, hipertensión, fatiga, AST elevada, ALT elevada, náuseas, vómitos, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), disgeusia, recuento de plaquetas disminuido, estomatitis, anemia, vómitos, disminución de peso, dispepsia y estrefimiento. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%). Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia ≥ 1%) son encefalopatía hepática. SEPP, astenia y diarrea. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de pacientes con CHC incluyeron diarrea, SEPP, fatiga, apetito disminuido, hipertensión y náuseas.

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las mismas se agrupan según el sistema de clasifica-

ción de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: frecuentes (mayor

del 10%); ocasionales (1% al 10%); raras (menor del 1%). Las reacciones adversas se presentan en

Sistema de clasificación Frecuentes Ocasionales Raras Frecuencia de órganos Frastornos de la sangre y rombocitopenia, \_infopenia del sistema linfático Trastornos endócrinos Trastornos del metabolismo Deshidratació v de la nutrición del apetito, hipoalbuminemia hipomagnesemia. hipofosfatemia hiponatremia, nipopotasemia hipocalcemia.

		nipocaicemia,		
		hiperpotasemia,		
		hiperbilirrubinemia,		
		hiperglucemia,		
		hipoglucemia		
Trastornos del sistema	Disgeusia,	Neuropatía	Convulsiones	Accidente
nervioso	cefalea, mareos	periférica sensitiva	00117410101100	cerebro-
nei vioso	Ceralea, mareos	perilerica serisitiva		vascular
				vascular
Trastornos del oído y el		Tinnitus		
laberinto				
Trastornos cardíacos				Infarto de
				miocardio
Trastornos vasculares	Hipertensión,	Trombosis venosa.		Aneurismas
Tradititios vascalares	hemorragia	trombosis arterial		v diseccione
	Hemorragia	pulmonar		arteriales
		1		arteriales
Trastornos respiratorios,	Disfonía, disnea,	Embolia pulmonar		
torácicos y mediastínicos	tos			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas,	Perforación	Pancreatitis,	
3	vómitos, estomatitis,		glosodinia	
	estreñimiento,	fístula, enfermedad	5500	
	dolor abdominal,	por reflujo		
		gastroesofágico,		
	dispepsia, dolor			
	en la zona superior			
	del abdomen	oral, boca seca		
Trastornos hepatobiliares		Encefalopatía	Hepatitis	
		hepática	colestática	
Trastornos de la piel y del	Síndrome de	Prurito, alopecia,		
tejido subcutáneo	eritrodisestesia	piel seca.		
tejido subcutarieo	palmo-plantar,	dermatitis		
		acneiforme,		
	erupción			
		cambios en el		
		color del pelo		
Trastornos musculo-	Dolor en una	Espasmos	Osteonecrosis	
esqueléticos y del tejido	extremidad	musculares,	de la mandíbula	
conjuntivo		artralgias		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y	Fatiga,	i rotomana		
alteraciones en el lugar de	inflamación de las			1
administración	mucosas, astenia,			1
	edema periférico			
Exploraciones	Disminución de	ALP en sangre	Aumento de	
complementarias	peso, aumento de	elevada, GĞT	triglicéridos	1
·	ALT y AST séricas	en sangre	en sangre	
	,	aumentada.		
		creatinina en		
		sangre elevada,		
		amilasa elevada,		1
		lipasa elevada,		1
		colesterol elevado		
		en sangre,		1
		disminución del		1
		recuento de		1
		leucocitos en sangre		
Lacionas trauméticas		- Cacoontoo on oungre	Hornio	
Lesiones traumáticas,			Hernia	
intoxicaciones y	I	I	complicada	I

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en base a resultados de estudios clínicos

publicados con Cabozantinib en pacientes con CCR y CHC

complicaciones de

procedimientos terapéuticos

Perforación gastrointestinal (GI)
Se notificaron perforaciones GI en un 0,9% de los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición de las perforaciones GI fue de 10,0 semanas. En el estudio publicado de CCR sin tratamiento previo se notificaron perforaciones GI en un 2,6% de los pacientes tratados con Cabozantinilo. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.
En el estudio publicado de CHC se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados

con Cabozantinib. Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el

Se han reportado asimismo casos de perforaciones letales en el programa clínico de Cabozantinib Encefalopatía hepática

En el estudio publicado de CHC se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5.6% de los pacientes tratados con Cabozantinib: acontecimientos de grado 3 - 4 en el 2.8% y un (0.2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas. No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios publicados de CCR

# En el estudio publicado de CCR después de terapia dirigida con VEGF previa, se notificó diarrea en el

74% de los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib; acontecimientos de grado 3 - 4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas. En el estudio publicado de CCR sin tratamiento previo se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con Cabozantinib; acontecimientos de grado 3 - 4 en el 10%. En el estudio publicado de CHC se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con Cabozanti-

## suspensiones en el 18%, 15% y 1% de los sujetos, respectivamente.

En el estudio publicado de CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF se notificaron fístulas en un 1,2% de los pacientes tratados con Cabozantinib, incluyendo fístulas anales, de grado 2 y 3. La mediana del tiempo hasta la aparición de las fístulas fue de 30.3 semanas En el estudio publicado de CCR sin tratamiento previo no se notificaron casos de fístulas.

En el estudio publicado de CHC se notificaron fístulas en el 1,5% de los pacientes. La mediana del

En el estudio publicado de CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF la

En el estudio politicado de con después del tratamiento don una terapia previa lingida a veder la inicidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% en los pacientes tratados con Cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición de estos eventos fue de 20,9 semanas.

En el estudio publicado de CCR sin tratamiento previo la incidencia de acontecimientos hemorrágicos

nib, acontecimientos de grado 3 - 4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y

tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

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

graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% en pacientes con CCR tratados con Cabozantinib. En el estudio publicado de CHC la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado > 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con Cabozantinib. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1

En el programa clínico de Cabozantinib ha habido reportes de hemorragias letales

#### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) Se han notificado de forma rara casos de SLPR

Reporte de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los rofesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

n Perú: Puede comunicarse directamente al Departamento de Farmacovigilancia de VARIFARMA PERÚ S.A.C., correo electrónico: farmacovigilancia@varifarma.pe

## **SOBREDOSIS**

**PRESENTACIONES** 

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Cabozantinib. No se han establecido los posibles síntomas de sobredosis.

En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de Bozatinix y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad sugerida al menos semanal, o más frecuentemente según se considere apropiado de acuerdo al criterio del médico tratante para evaluar cualquier posible tendenc de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente. En Argentina ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o

-Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648 -Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160 -Optativamente otros Centros de Intoxicaciones En Argentina: "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

### Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos. Conservación

comunicarse a los centros de Toxicología: -Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30ºC, en su envase original para protegerlo de la

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A., Buenos Aires, Argentina.

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis, Farmacéutica. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59788 En Ecuador: Importado y distribuido por VARIFARMA ECUADOR S.A., Quito - Ecuador

VARIFARMA

