

ARKUS® CABOZANTINIB 20 - 40 - 60 mg



Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de ARKUS® 20 contiene:
Cabozantinib (como Cabozantinib (S)-malato 25,34 mg) 20 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102)	30,88 mg
Lactosa monohidrato	15,54 mg
Croscaramelosa sódica	4,8 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	2,4 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,24 mg
Estearato de magnesio vegetal	0,8 mg
Laca aluminica de azul de indigotina (CI 73015)	0,001 mg
Laca aluminica de amarillo de quinoleína (CI 47005)	0,02 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹⁾	1,877 mg
Triacetina ¹⁾	0,387 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	0,715 mg

1) Componentes que corresponden a 2,979 mg de Aquarius prime BAT218006 White.

Cada comprimido recubierto de ARKUS® 40 contiene:
Cabozantinib (como Cabozantinib (S)-malato 50,68 mg) 40 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102)	61,76 mg
Lactosa monohidrato	31,08 mg
Croscaramelosa sódica	9,6 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	4,8 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,48 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,6 mg
Óxido de hierro negro (CI N°77499)	0,043 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹⁾	3,753 mg
Triacetina ¹⁾	0,774 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	1,430 mg

1) Componentes que corresponden a 5,957 mg de Aquarius prime BAT218006 White.

Cada comprimido recubierto de ARKUS® 60 contiene:
Cabozantinib (como Cabozantinib (S)-malato 76,02 mg) 60 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102)	92,64 mg
Lactosa monohidrato	46,62 mg
Croscaramelosa sódica	14,4 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	7,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,72 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,4 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)	0,165 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹⁾	5,566 mg
Triacetina ¹⁾	1,149 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	2,120 mg

1) Componentes que corresponden a 8,835 mg de Aquarius prime BAT218006 White.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-quinasa.

Código ATC: L01XE26.

INDICACIONES

Carcinoma de células renales (CCR)

ARKUS® está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos.

ARKUS® en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR avanzado.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

ARKUS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 y más años de edad con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) localmente avanzado o metastásico que progresó después de un tratamiento anterior dirigido al VEGFR y que son refractarios al yodo radiactivo o no son elegibles.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosina quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacoresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina-quinasa, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina quinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.

Efectos farmacodinámicos

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

Electrofisiología cardíaca

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 en los estudios en CCR o CHC (a una dosis de 60 mg).

Farmacocinética

Absorción

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 enterohepática. 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 de grasa 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 cabozantinib.

No pudo demostrarse que hubiera bioequivalencia entre las formulaciones en cápsulas y comprimidos de cabozantinib tras la administración de una dosis única de 140 mg a sujetos sanos. Se observó un aumento del 19% en la C_{max} de la formulación en comprimidos en comparación con la formulación en cápsulas. Se observó una diferencia de menos del 10% en la AUC entre las formulaciones de cabozantinib comprimido y de cápsula.

Distribución

Cabozantinib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano *in vitro* ($\geq 99,7\%$). En base a un modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución del compartimento central se estimó en 212 L.

Biotransformación

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 degradación XL184 amida, XL184 monohidrosulfato, 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 quinasa 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*; puesto que un anticuerpo neutralizador de CYP3A4 inhibió la formación del metabolito XL184-N-óxido en >80% en una incubación con microsomas de hígado humano (HLM) catalizada por NADPH. Por contra, los anticuerpos neutralizadores de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 no tuvieron efecto alguno en la formación de metabolitos de cabozantinib. Un anticuerpo neutralizador de CYP2C9 demostró tener un efecto mínimo sobre la formación de metabolitos de cabozantinib (es decir, una reducción <20%).

Eliminación

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 periodo de recogida de 48 días tras una sola dosis de cabozantinib-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

Los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia renal indican que los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para cabozantinib en plasma, C_{max} y ABC_{0-12h} , 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.

Insuficiencia hepática

En base a un análisis farmacocinético de población integrado en sujetos sanos y pacientes con cáncer (incluido CHC), no se observó diferencia clínica 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.

Raza

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

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con ARKUS® debe indicarse y ser supervisado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos anti-neoplásicos.

Posología

ARKUS® (cabozantinib) comprimidos no se debe utilizar de manera intercambiable con las cápsulas de cabozantinib. Para el CCR y CHC, la dosis recomendada de ARKUS® como agente único 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 intolerable. La dosis recomendada de ARKUS® en combinación con nivolumab para CCR, se presenta en la siguiente tabla:

Dosis recomendada	Duración del tratamiento
ARKUS® 40 mg una vez al día sin alimentos	Hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad intolerable
Nivolumab 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad intolerable durante un período de hasta 2 años

Para el **cáncer diferenciado de tiroides** la dosis recomendada de ARKUS® como agente único para pacientes adultos y pediátricos de 12 y más años de edad con área de superficie corporal (ASC) superior o igual a 1,2 m² es de 60 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad intolerable administrada según las indicaciones impartidas. La dosis recomendada en pacientes pediátricos de 12 y más años de edad con ASC inferior a 1,2 m² es de 40 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad intolerable.

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 ARKUS® (ver la Tabla 1).

Cuando sea necesario reducir la dosis en pacientes adultos y pediátricos con ASC superior o igual a 1,2 m² que reciben ARKUS® 60 mg diarios se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. En pacientes pediátricos con ASC inferior a 1,2 m² que reciben 40 mg de ARKUS® se recomienda reducir la dosis a 20 mg de cabozantinib diarios, y posteriormente a 20 mg en días alternos. Cuando se administra en combinación con nivolumab, se recomienda reducir la dosis a 20 mg de cabozantinib diarios, y posteriormente a 20 mg en días alternos (para la modificación del tratamiento recomendada para nivolumab, consulte el prospecto de nivolumab).

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables 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 ARKUS® 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 excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	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. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de ARKUS®.

Elevación de las enzimas hepáticas para pacientes con CCR tratados con ARKUS® en combinación con nivolumab

ALT o AST >3 veces el LSN pero ≤ 10 veces el LSN sin bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Interrumpir ARKUS® y nivolumab hasta que estas reacciones adversas se hayan resuelto a Grado ≤ 1 . Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmunorelacionada (consultar prospecto de nivolumab). Después de la recuperación se puede valorar reiniciar con un único medicamento o secuencialmente con ambos medicamentos. Si se inicia con nivolumab, consultar prospecto de nivolumab.
--	--

ALT o AST >10 veces el LSN o >3 veces el LSN con bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Discontinuar de forma permanente ARKUS® y nivolumab. Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar prospecto de nivolumab).
---	---

La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4.

Se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de ARKUS® en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

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

Pacientes con insuficiencia renal

ARKUS® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

ARKUS® 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis. Se ha observado una mayor exposición a cabozantinib en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B). Reducir la dosis de ARKUS® en pacientes con disfunción hepática moderada, de 60 mg a 40 mg diarios o de 40 mg a 20 mg diarios (para pacientes pediátricos con ASC inferior a 1,2 m²). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones específicas de dosificación.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabozantinib en pacientes pediátricos de menos de 12 años.

Modo de administración

ARKUS® se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. No administrar ARKUS® 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 ARKUS®.

CONTRAINDICACIONES

ARKUS® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento con ARKUS®, 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 eritrodiesstesia palmo-plantar (EPP), proteinuria y alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir de forma temporal la interrupción o reducción de la dosis de la terapia con cabozantinib

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia

previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), 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. 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 dosis.

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en ensayos clínicos.

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab en el carcinoma de células renales avanzado de primera línea, la reducción de la dosis y la interrupción de la dosis de cabozantinib a consecuencia de un AA se produjo en un 54,1% y un 73,4% de pacientes en el ensayo clínico. Se precisaron dos reducciones de dosis en el 9,4% de pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 106 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 68 días.

En el carcinoma 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. Se requirieron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de la dosis fue de 28 días. Se recomienda un control más estrecho en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En el carcinoma diferenciado de tiroides, se produjeron reducciones e interrupciones de dosis en el 56% y el 72%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico. El 22% de los pacientes necesitaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 57 días y hasta la primera interrupción de dosis fue de 30 días.

Efectos hepáticos

En pacientes tratados con cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumentos en alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con ARKUS® 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.

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab, se ha notificado mayor frecuencia de elevaciones de ALT y AST de grado 3 y 4 relacionados con la monoterapia con cabozantinib en pacientes con CCR avanzado. Deben controlarse las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se deben seguir las guías de manejo clínico para ambos medicamentos. Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. No se recomienda el uso de ARKUS® 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 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 encefalopatía hepática.

Perforaciones y fistulas

Se han observado perforaciones y fistulas 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 ARKUS®, y deben ser monitorizados estrechamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas compatibles con la presencia de perforaciones y fistulas, incluidos abscesos y sepsis. La ocurrencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fistula anal. La

administración de ARKUS® 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 reacciones adversas GI significativas persistentes o recurrentes se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la interrupción permanente de cabozantinib (ver Tabla 1).

Acontecimientos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluyendo embolismo pulmonar y tromboembolismo arterial, en algunos casos letales, con cabozantinib. Se observó trombosis de la vena porta con cabozantinib, incluyendo un episodio mortal, en estudios clínicos 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. ARKUS® se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. ARKUS® se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave, algunas veces mortales, con la utilización de cabozantinib.

Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado clínicamente significativo antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento con ARKUS®. No se debe administrar ARKUS® a pacientes que presenten o estén en riesgo de sufrir una hemorragia de consideración.

En estudios clínicos 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 vórices no tratadas o tratadas de forma incompleta, vórices con sangrado o alto riesgo de sangrado.

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Trombocitopenia

En estudios clínicos en pacientes con CHC y CDT 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 ARKUS® 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 ARKUS® 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 ARKUS® se debe interrumpir en pacientes con complicaciones en la cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Osteonecrosis

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con la utilización de cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como

los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva con la utilización de cabozantinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con ARKUS®. Durante el tratamiento con ARKUS®, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de ARKUS® se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de ARKUS® se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis. La administración de ARKUS® se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Síndrome de eritrodiesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodiesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib.

Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ARKUS®. El tratamiento con ARKUS® debe reanudarse a una dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada.

El tratamiento con ARKUS® se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

Prolongación del intervalo QT

ARKUS® se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos.

Durante el tratamiento con ARKUS®, se debe considerar la monitorización periódica con ECG y determinación de electrolitos séricos (calcio, potasio y magnesio).

Alteración tiroidea

En todos los pacientes se recomienda la medición inicial en laboratorio de la función tiroidea. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica estándar antes del inicio del tratamiento con cabozantinib. Todos los pacientes se deben vigilar estrechamente para detectar signos y síntomas de alteración tiroidea durante el tratamiento con cabozantinib. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con cabozantinib. Los pacientes que desarrollan alteración tiroidea deben tratarse según práctica clínica estándar

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se ha observado hipocalcemia con cabozantinib con mayor frecuencia y/o mayor gravedad (incluyendo grados 3 y 4) en pacientes con cáncer de tiroides en comparación con pacientes con otros cánceres. Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib, y si es necesario, instaurar 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 ARKUS® en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Advertencias sobre excipientes

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración de keto-

nazol –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 de pomelo) y ARKUS® debe hacerse con precaución.

La administración de rifamicina –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, fenitoína, carbamazepina, rifamicina, fenobarbital o remedios naturales conteniendo hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*] con ARKUS®.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol con una dosis única de cabozantinib 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 ARKUS®.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios *in vitro* demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Se debe tener precaución con la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina) y ARKUS®.

Quelantes de las sales biliares

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

Efectos de cabozantinib sobre otros medicamentos

Anticonceptivos 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 ARKUS® utilicen un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

Warfarina

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 ensayo 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 Pgp (por ejemplo, fexofenadina, aliskireno, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban ARKUS®.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad y de la reproducción

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 y 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 complejo 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 pro-

bable que sea baja. 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.

Se han realizado estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos. En la rata, cabozantinib provocó pérdidas post-implantación, edema fetal, paladar hendido/labio leporino, aplasia cutánea y cola deformo o rudimentaria. En el conejo, cabozantinib 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 totales. 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 apertura vaginal), anomalías dentales, disminución de la densidad y del contenido mineral óseo, pigmentación hepática e hiperplasia nodular linfóide. 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 pigmentación 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 comparables.

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 ARKUS®. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban ARKUS® 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 ARKUS®. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse "métodos anticonceptivos eficaces", deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera.

Embarazo

No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos. Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe utilizar ARKUS® durante el embarazo a menos que la situación clínica de la paciente requiera indefectiblemente el tratamiento con cabozantinib.

Lactancia

Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ARKUS® y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completado el mismo.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos.

Se debe aconsejar a los pacientes mujeres y varones que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento con ARKUS®.

Empleo en pediatría

Se ha establecido la seguridad y eficacia de cabozantinib para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDI) en pacientes pediátricos de 12 y más años de edad.

El empleo de cabozantinib en pacientes pediátricos con CDI a partir de los 12 años está respaldado por datos derivados de estudios adecuados y bien controlados de en adultos con datos farmacocinéticos poblacionales adicionales que demuestran que la exposición a cabozantinib está dentro del mismo rango en adultos y pacientes pediátricos de 12 y más años de edad en las dosis recomendadas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabozantinib en pacientes pediátricos de menos de 12 años.

Empleo en geriatría

No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre pacientes de 65 o más años y pacientes más jóvenes.

No se informaron diferencias globales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes tratados con cabozantinib y nivolumab.

Pacientes con disfunción hepática

Se ha observado una mayor exposición a cabozantinib en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B). Reducir la dosis de cabozantinib en estos pacientes. Evitar el empleo en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh C), dado que no se ha estudiado en esta población.

Pacientes con disfunción renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No existen datos en pacientes con disfunción renal severa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Con el tratamiento con cabozantinib se han reportado reacciones adversas como fatiga y debilidad.

Se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con ARKUS®.

REACCIONES ADVERSAS

Cabozantinib como monoterapia

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves más frecuentes asociadas con cabozantinib en la población con CCR (incidencia $\geq 1\%$) son: dolor abdominal, emolismo, diarrea, vómitos, hipertensión, deshidratación, hiponatremia, náuseas, apetito disminuido, emolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, fatiga, astenia, mareos, hipomagnesemia, síndrome de eritrodismesia palmo/plantar (SEPP).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) incluyen: diarrea, náuseas, hipertensión, fatiga, AST elevada, náuseas, vómitos, disminución del apetito, síndrome de eritrodismesia palmo/plantar (SEPP), disgeusia, disminución de peso, estreñimiento. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, SEPP, astenia, fatiga, dolor abdominal, vómitos, diarrea, hiponatremia y trombocitopenia. 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 y vómitos.

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población DTC (con una incidencia de $\geq 1\%$) son diarrea, embolia pulmonar, disnea, trombosis venosa profunda, hipertensión e hipocalcemia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población DTC incluyeron diarrea, SEPP, hipertensión y fatiga.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados para los pacientes tratados con cabozantinib como monoterapia en CCR, CHC y CDT ($n=1043$) o notificadas con el uso de cabozantinib tras su comercialización se listan en la Tabla 2. Las reacciones adversas se listan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

(Ver tabla 2).

Cabozantinib en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea

Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administra cabozantinib en combinación con nivolumab, consultar el prospecto de nivolumab antes de iniciar el tratamiento. Para información adicional sobre el perfil de seguridad de nivolumab en monoterapia, consultar el prospecto de nivolumab.

En los datos agrupados de cabozantinib 40 mg diarios en combinación con nivolumab 240 mg cada dos semanas en CCR ($n=320$), con un seguimiento mínimo de 16 meses, las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, neumonitis, emolismo pulmonar, neumonía, hiponatremia, fiebre, insuficiencia suprarrenal, vómitos, deshidratación.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) son diarrea, fatiga, síndrome de eritrodismesia palmo-plantar, estomatitis, dolor musculoesquelético, hipertensión, erupción, hipotiroidismo, disminución del

apetito, náuseas, dolor abdominal. La mayoría de reacciones adversas fueron leves y moderadas (Grados 1 o 2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en el estudio clínico de cabozantinib en combinación con nivolumab se listan en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias.

Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

(Ver tabla 3).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas, en base a resultados de estudios clínicos con cabozantinib en pacientes con CCR, CHC y CDT

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 de CCR sin tratamiento previo se notificaron perforaciones GI en un 2,6% de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

En el estudio 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 inicio fue de 5,9 semanas. En el estudio de CDT, se notificó una perforación gastrointestinal de grado 4 en un paciente (0,8%) de los tratados con cabozantinib, que se produjo tras 14 semanas de tratamiento.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea la incidencia de perforación GI fue de 1,3% de pacientes tratados. Un caso fue de grado 3, dos de grado 4 y uno fue de grado 5 (mortal). Se han reportado asimismo casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib.

Encefalopatía hepática

En el estudio 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 de CCR y en el estudio de CDT.

Diarrea

En el estudio en 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 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 de CHC se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con cabozantinib, acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y suspensiones en el 18%, 15% y 1% de los sujetos, respectivamente.

En el estudio de CDT, la diarrea se notificó en un 51% de los pacientes tratados con cabozantinib. Acontecimientos de grado 3-4 en un 7,2%. La diarrea llevó a una reducción de dosis y a la interrupción en 13/125 (10%) y 20/125 (16%) de sujetos respectivamente.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea, la incidencia de diarrea se notificó en el 64,7% de pacientes tratados; acontecimientos de grado 3-4 en el 8,4%. La mediana de tiempo hasta el inicio de los acontecimientos fue de 12,9 semanas. Hubo retraso y reducción de la dosis en un 26,3% e interrupciones de dosis en un 2,2% de pacientes con diarrea, respectivamente.

Fístulas

En el estudio en 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 de CCR sin tratamiento previo no se notificaron casos de fístulas.

En el estudio de CHC se notificaron fístulas en el 1,5% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

En el estudio de CDT, no se notificaron casos de fístulas en los pacientes tratados con cabozantinib.

Tabla 2. Reacciones adversas comunicadas con el uso de cabozantinib

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, trombocitopenia	neutropenia, linfopenia		
Trastornos endocrinos	hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia	deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia		
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia, cefalea, mareos	neuropatía periférica ^a	convulsiones, accidente cerebrovascular	síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus		
Trastornos cardíacos				infarto de miocardio
Trastornos vasculares	hipertensión, hemorragia ^b	trombosis venosa ^c , trombosis arterial pulmonar	crisis hipertensiva	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonia, disnea, tos	embolia pulmonar	neumotórax	
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia,	perforación gastrointestinal, pancreatitis, fístula, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia		
Trastornos hepatobiliares		encefalopatía hepática	hepatitis colestática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios del color del pelo, hiperqueratosis, eritema		vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en extremidades	espasmos musculares, artralgias	osteonecrosis de la mandíbula	
Trastornos renales y urinarios		proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico			
Exploraciones complementarias ^d	disminución de peso, aumento de ALT y AST séricas	ALP en sangre elevada, GGT aumentada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada colesterol elevado en sangre, aumento de triglicéridos en sangre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		complicaciones en la cicatrización de las heridas ^e		

a. Incluyendo la polineuropatía; la neuropatía periférica es principalmente sensorial.

b. Incluyendo la epistaxis como reacción adversa notificada con mayor frecuencia.

c. Todas las trombosis venosas, incluida la trombosis venosa profunda.

d. En base a las reacciones adversas notificadas.

e. Alteración en la cicatrización, complicación en el lugar de la incisión y dehiscencia de la herida.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea la incidencia de fístula se notificó en 0,9% de pacientes tratados y la intensidad fue de grado 1. En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales.

Hemorragia

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF la incidencia 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 de CCR sin tratamiento previo la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% en pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio 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 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea, la incidencia de hemorragia \geq grado 3 fue del 1,9% de pacientes tratados.

En el estudio de CDT, la incidencia de acontecimientos de hemorragia

grave (grado ≥ 3) fue del 2,4% en los pacientes tratados con cabozantinib. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

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.

Elevación de las enzimas hepáticas cuando cabozantinib se combina con nivolumab en CCR

En un ensayo clínico de pacientes con CCR previamente no tratados que recibieron cabozantinib en combinación con nivolumab, se observó una incidencia más alta de ALT elevada (10,1%) y AST elevada (8,2%) de grados 3 y 4 en relación a cabozantinib en monoterapia en pacientes con CCR avanzado (ALT elevada del 3,6% y AST elevada del 3,3%). La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT o AST elevadas de grado >2 fue de 10,1 semanas. En pacientes con ALT o AST elevadas de grado >2 las elevaciones se resolvieron hasta grado 0-1 en un 91% con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,29 semanas (rango: 0,4 a 108,1 semanas).

Tabla 3. Reacciones adversas con cabozantinib en combinación con nivolumab

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	infección respiratoria del tracto superior	neumonía		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		eosinofilia		
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Insuficiencia suprarrenal	hipofisitis, tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito	deshidratación		
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia, cefalea, mareos	neuropatía periférica	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico	
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus		
Trastornos cardíacos		fibrilación auricular, taquicardia	miocarditis	
Trastornos vasculares	hipertensión	trombosis ^a		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural	neumotórax	
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^b , glosodinia	
Trastornos hepatobiliares		hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodismesia palmoplantar, erupción ^c , prurito	alopecia, piel seca, eritema, cambios del color del pelo.	Psoriasis, urticaria.	Vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular	artritis	osteonecrosis de la mandíbula, miopatía, fístula	
Trastornos renales y urinarios	proteinuria	Insuficiencia renal, lesión renal aguda	nefritis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, fiebre, edema	Dolor, dolor torácico		
Exploraciones complementarias ^e	ALT elevada, AST elevada, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglucemia, linfopenia, fosfatasa alcalina elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, trombocitopenia, creatinina elevada, anemia, leucopenia, hiperpotasemia, neutropenia, hipercalcemia, hipogluquemia, hipopotasemia, bilirrubina total elevada, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso	colesterol en sangre elevado, hipertrigliceridemia		
Trastornos oculares		Ojo seco, visión borrosa	uveítis	

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 pueden no ser totalmente atribuibles a cabozantinib solo sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o de nivolumab utilizado en combinación.

a. Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa, trombosis venosa de las extremidades.

b. Se han notificado casos mortales.

c. Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular,

erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa.

d. Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, malestar musculoesquelético, migraña, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral.

e. Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio con la excepción de disminución de peso, colesterol en sangre elevado e hipertrigliceridemia.

Entre los 45 pacientes con elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 que reanudaron el tratamiento con cabozantinib (n=10) o con nivolumab (n=10) administrados en monoterapia o con ambos (n=25), se observó recurrencia de elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 en 4 pacientes tratados con cabozantinib, en 3 pacientes tratados con nivolumab y en 8 pacientes que recibieron cabozantinib y nivolumab.

Hipotiroidismo

En el estudio en CCR tras terapia previa dirigida a VEGF, la incidencia de hipotiroidismo fue del 21%.

En el estudio en CCR sin tratamiento previo, la incidencia de hipotiroidismo fue del 23% en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio en CHC, la incidencia de hipotiroidismo fue del 8,1% en los pacientes tratados con cabozantinib y los acontecimientos de grado 3 en el 0,4%.

En el estudio de CDT, la incidencia de hipotiroidismo fue del 2,4%, todos grado 1-2, ninguno precisó modificación del tratamiento.

En combinación con nivolumab en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado, la incidencia de hipotiroidismo fue del 35,6% de pacientes tratados.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de

la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. vía e-mail a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

Si siguiendo pautas internacionales, el producto ARKUS® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.

SOBREDOSIFICACION

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 ARKUS® 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 tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:

(011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:

(011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

CONSERVACIÓN

Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

Información para el paciente

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de ARKUS® 20 contiene:

Cabozantinib (como Cabozantinib (S)-malato 25,34 mg) 20 mg
Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102) 30,88 mg
Lactosa monohidrato 15,54 mg
Crocaramelosa sódica 4,8 mg
Hidroxiopropilcelulosa (EXF) 2,4 mg
Dióxido de silicio coloidal 0,24 mg
Estearato de magnesio vegetal 0,8 mg
Laca aluminica de azul de indigotina (CI 73015) 0,001 mg
Laca aluminica de amarillo de quinoleína (CI 47005) 0,02 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa¹⁾ 1,877 mg
Triacetina¹⁾ 0,387 mg
Dióxido de titanio¹⁾ 0,715 mg

1) Componentes que corresponden a 2,979 mg de Aquarius prime BAT218006 White.

Cada comprimido recubierto de ARKUS® 40 contiene:

Cabozantinib (como Cabozantinib (S)-malato 50,68 mg) 40 mg
Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102) 61,76 mg
Lactosa monohidrato 31,08 mg
Crocaramelosa sódica 9,6 mg
Hidroxiopropilcelulosa (EXF) 4,8 mg
Dióxido de silicio coloidal 0,48 mg
Estearato de magnesio vegetal 1,6 mg
Óxido de hierro negro (CI N°77499) 0,043 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa¹⁾ 3,753 mg
Triacetina¹⁾ 0,774 mg
Dióxido de titanio¹⁾ 1,430 mg

1) Componentes que corresponden a 5,957 mg de Aquarius prime BAT218006 White.

Cada comprimido recubierto de ARKUS® 60 contiene:

Cabozantinib (como Cabozantinib (S)-malato 76,02 mg) 60 mg
Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102) 92,64 mg
Lactosa monohidrato 46,62 mg
Crocaramelosa sódica 14,4 mg
Hidroxiopropilcelulosa (EXF) 7,2 mg
Dióxido de silicio coloidal 0,72 mg
Estearato de magnesio vegetal 2,4 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,165 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa¹⁾ 5,566 mg
Triacetina¹⁾ 1,149 mg
Dióxido de titanio¹⁾ 2,120 mg

1) Componentes que corresponden a 8,835 mg de Aquarius prime BAT218006 White.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, y cada vez que se lo vuelvan a recetar, pues puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su médico sobre su estado de salud o su tratamiento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos no deseados, **CONSULTE A SU MÉDICO,** incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener.

¿Qué es ARKUS® y para qué se utiliza?

ARKUS® es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo cabozantinib. Se utiliza para tratar:

- **Personas con cáncer de riñón (carcinoma de células renales):**
 - como monoterapia para tratar a personas con carcinoma de células renales (CCR) que se ha diseminado (CCR avanzado);
 - en combinación con nivolumab cuando su cáncer se ha propagado (CCR avanzado) y usted aún no ha recibido tratamiento para su CCR avanzado.
- **Personas con cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular)** que hayan sido tratadas previamente con el medicamento sorafenib.
- **Adultos y niños de 12 o más años de edad que tienen un tipo de cáncer de tiroides llamado cáncer diferenciado de tiroides (CDT) que se ha extendido (localmente avanzado o metastásico), y ha progresado después del tratamiento con una terapia dirigida a VEGFR, y su CDT ya no puede tratarse con yodo radiactivo, o usted no puede recibir tratamiento con yodo radiactivo.**

ARKUS® bloquea la acción de las proteínas denominadas "receptores tirosina-kinasas" (RTK), que intervienen en el crecimiento de las células y el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos que aportan suministro sanguíneo a estas células. Estas proteínas pueden estar presentes en altas cantidades en las células cancerosas, y al bloquear su acción, ARKUS® puede enlentecer el ritmo al que el tumor crece y ayudar a interrumpir el aporte de sangre que el cáncer necesita para persistir.

¿Qué necesito saber antes de empezar a tomar ARKUS® y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar ARKUS®?

No tome ARKUS®:

- Si es alérgico a cabozantinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ARKUS®?

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ARKUS® y dígame:

- Si tiene tensión arterial alta.
 - Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.
 - Si tiene diarrea.
 - Si tiene antecedentes recientes de hemorragia considerable.
 - Si se ha sometido a una intervención quirúrgica en el último mes (o si tiene alguna programada), incluida cirugía dental.
 - Si tiene enfermedad inflamatoria del intestino (como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis, o apendicitis).
 - Si tiene antecedentes recientes de coágulos sanguíneos en la pierna, ataque cerebral, o ataque al corazón.
 - Si tiene problemas de tiroides. Se debe controlar su función tiroidea antes de tomar este medicamento y regularmente mientras lo esté tomando. Informe a su médico si se cansa más fácilmente, si siente más frío que otras personas o si su voz se hace más grave mientras está tomando este medicamento. Si su glándula tiroidea no produce suficiente hormona tiroidea, le pueden tratar con un sustituto de la hormona tiroidea.
 - Si padece una enfermedad de hígado o de riñón.
- Consulte con su médico si presenta algo de lo descrito anteriormente. Es posible que necesite una terapia específica, o que el médico decida cambiar la dosis de ARKUS® o interrumpir por completo el tratamiento.

Niños y adolescentes

Se desconocen los efectos de cabozantinib en menores de 12 años.

¿Puedo tomar ARKUS® con otros medicamentos?

Informe a su médico si está tomando, o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica, o suplementos a base de hierbas. Esto se debe a que ARKUS® puede afectar el modo en que otros medicamentos actúan. Asimismo, algunos medicamentos pueden afectar a la manera en que actúa ARKUS®. Esto podría obligar al médico a cambiar la(s) dosis que usted toma. Debe informar a su médico acerca de cualquier medicamento, pero particularmente si está tomando:

- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (por hongos), como itraconazol, ketoconazol y posaconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (antibióticos), como eritromicina, claritromicina y rifampicina.
- Medicamentos para la alergia, como fexofenadina.
- Medicamentos para tratar la angina de pecho (dolor en el pecho debido a un inadecuado suministro de sangre al corazón) como ranolazina.
- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia o convulsiones, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.
- Medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que en ocasiones se usa para el tratamiento de la depresión o de estados relacionados con la depresión, como la ansiedad.
- Medicamentos anticoagulantes como Warfarina y dabigatrán etexilato.
- Medicamentos para tratar la tensión arterial alta u otras enfermedades del corazón, como aliskiren, ambrisentrán, digoxina, talinolol y tolvaptán.
- Medicamentos para la diabetes, como saxagliptina y sitagliptina.
- Medicamentos para el tratamiento de la gota, como colchicina.
- Medicamentos utilizados para tratar el VIH o el SIDA, como efavirenz, ritonavir, maraviroc y emtricitabina.
- Medicamentos utilizados para prevenir rechazos después de un trasplante (ciclosporina) y regímenes de tratamiento con ciclosporina en artritis reumatoide y psoriasis.
- Anticonceptivos orales: Si toma ARKUS® durante el uso de anticonceptivos orales, la anticoncepción oral puede resultar ineficaz, por lo que debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, preservativo o diafragma) mientras tome ARKUS® y durante un período mínimo de 4 meses después de la finalización del tratamiento.

Toma de ARKUS® con alimentos

No debe tomar ARKUS® con alimentos. No debe tomar ningún alimento durante al menos dos horas antes de tomar ARKUS® y durante una hora después de hacerlo. Evite tomar productos que contengan jugo de pomelo durante todo el tiempo que use este medicamento, dado que pueden incrementar los niveles de ARKUS® en la sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con ARKUS®. Si usted o su pareja pueden embarazarse, deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante todo el tratamiento y hasta como mínimo cuatro meses después de terminar la terapia con ARKUS®.

Hable con su médico acerca de cuáles son los métodos anticonceptivos apropiados mientras toma ARKUS® (ver también "Otros medicamentos y ARKUS®").

Consulte a su médico si usted o su pareja se embarazan, o si usted o su pareja planean un embarazo, durante el tratamiento con ARKUS®. Hable con su médico ANTES de empezar a tomar ARKUS® si usted o su pareja están planeando o tienen ya planeado tener un hijo una vez finalizado el tratamiento. Existe la posibilidad de que el tratamiento con ARKUS® afecte su fertilidad. Las mujeres que tomen ARKUS® deben suspender la lactancia durante el tratamiento y como mínimo hasta cuatro meses después de que la terapia haya finalizado, puesto que cabozantinib y/o sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna y ser perjudiciales para el bebé lactante.

Conducción y uso de máquinas

Tenga precaución al conducir o usar máquinas. Tenga presente que el tratamiento con ARKUS® puede hacer que se sienta cansado o débil y puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas.

ARKUS® contiene lactosa

ARKUS® contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

¿Cómo debo tomar ARKUS®?

La vía de administración de ARKUS® es oral. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Siga tomando este medicamento hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si sufre efectos adversos graves, el médico puede decidir cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento antes de lo planeado al principio. Su médico le dirá si es necesario ajustar su dosis.

No debe tomar ARKUS® con alimentos. No debe tomar ningún alimento durante al menos dos horas antes de tomar ARKUS® y durante una hora después de hacerlo. Trague el comprimido con un vaso lleno de agua. No triturar los comprimidos.

Evite tomar productos que contengan jugo de pomelo durante todo el tiempo que use este medicamento, dado que pueden incrementar los niveles de ARKUS® en la sangre.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si ha tomado más ARKUS® del que le han indicado, hable con un médico o acuda al hospital inmediatamente con los comprimidos y este prospecto.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:

(011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:

(011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones."

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si olvidó tomar ARKUS®

- Si quedan 12 o más horas hasta la próxima dosis, tome inmediatamente la dosis que había olvidado. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si quedan menos de 12 horas para la próxima dosis, no tome la dosis que había olvidado. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con ARKUS®

No deje de tomar este medicamento salvo que se lo indique su médico. Cuando este medicamento se administra en combinación con nivolumab, primero se le administrará nivolumab seguido de ARKUS®. Consulte el prospecto de nivolumab para entender cómo se utiliza este medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, CONSULTE A SU MÉDICO.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ARKUS®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si presenta efectos adversos, su médico puede decirle que tome ARKUS® a una dosis menor. Su médico puede también prescribirle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos.

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Síntomas como dolor en el abdomen, náuseas, vómitos, estreñimiento o fiebre. Estos síntomas pueden ser consecuencia de una

perforación gastrointestinal, un orificio en el estómago o el intestino que puede poner en peligro la vida.

- Sangrado grave o incontrolable con síntomas como: sangre en vómitos, heces negras, sangre en orina, dolor de cabeza, tos con sangre.
- Hinchazón, dolor en manos y pies, o dificultad para respirar.
- Una herida que no cicatriza.
- Convulsiones, dolor de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse. Estos pueden ser signos de una enfermedad llamada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). El SLPR ocurre muy raramente (afecta a menos de una de cada 1000 personas).
- Sensación de somnolencia, confusión o pérdida de conciencia. Esto se puede deber a problemas hepáticos.
- Dolor en la boca, dientes y/o mandíbula, inflamación o llagas en la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o notar un diente flojo. Estos pueden ser síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).

Otros efectos adversos pueden ser:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Trastornos estomacales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, indigestión y dolor abdominal.
- Ampollas, dolor en las manos o las plantas de los pies, erupción cutánea o enrojecimiento de la piel.
- Disminución del apetito, pérdida de peso, alteración del sentido del gusto.
- Fatiga, debilidad, dolor de cabeza, mareos.
- Hipertensión (aumento de la tensión arterial).
- Anemia (niveles bajos de glóbulos rojos).
- Nivel bajo de plaquetas.
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o la garganta, dificultades para hablar, ronquera, tos.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre que se utilizan para supervisar el estado de salud general y el funcionamiento de los órganos (incluidos el hígado y el riñón), niveles bajos de electrolitos (como magnesio o potasio).
- Dificultad para respirar.
- Reducción de la actividad tiroidea, cuyos síntomas pueden ser, entre otros: cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca.
- Hinchazón de brazos y piernas.
- Dolor en los brazos, manos, piernas o pies.
- Nivel bajo de albúmina en sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación).
- Deshidratación (falta de líquidos).
- Dificultad al tragar.
- Zumbidos o pitidos en los oídos.
- Coágulos de sangre en las venas, las arterias y los pulmones.
- Bajo nivel de leucocitos.
- Aumento o descenso del nivel de glucosa en sangre.
- Descenso en los niveles de calcio, sodio y fosfato en sangre.
- Incremento del nivel de potasio en sangre.
- Incremento del nivel de bilirrubina en sangre (que puede provocar ictericia/coloración amarillenta de ojos o piel).
- Aumento de los niveles de amilasa en sangre.
- Aumento de los niveles de lipasa en sangre.
- Aumento en los niveles de colesterol o triglicéridos en sangre.
- Entumecimiento, hormigueo, sensación de ardor o dolor en las extremidades.
- Inflamación del páncreas.
- Desgarro doloroso o conexión anómala de los tejidos del cuerpo.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (reflujo del ácido del estómago).
- Hemorroides.
- Boca seca y dolor en la boca.
- Sensación de somnolencia, confusión o pérdida del conocimiento debido a problemas hepáticos.
- Piel seca, picazón grave en la piel, acné.
- Engrosamiento de la capa externa de la piel
- Alopecia (caída del cabello o cabello más fino), cambio del color del pelo.
- Dolor en articulaciones, espasmos musculares.
- Proteína en orina (observada en análisis).
- Sensación de ardor o escozor en la lengua.
- Complicaciones en la cicatrización de las heridas.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Convulsiones.
- Ictus

- Elevación grave de la tensión arterial
- Disminución del flujo biliar del hígado.
- Daño óseo en la mandíbula.
- Colapso pulmonar con aire que se filtra en el espacio entre el pulmón y la pared torácica, que a menudo causa dificultad para respirar (neumotórax)

Frecuencia no conocida (proporción de personas afectadas no conocida)

- Ataque al corazón.
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- Inflamación de los vasos sanguíneos en la piel (vasculitis cutánea)

Efectos adversos del uso combinado de cabozantinib con nivolumab

Los siguientes efectos adversos se han notificado con el uso de cabozantinib en combinación con nivolumab:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones en el tracto respiratorio superior.
- Actividad reducida de la tiroides; los síntomas pueden incluir cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca.
- Actividad de la tiroides aumentada; los síntomas pueden incluir frecuencia cardíaca rápida, sudoración y pérdida de peso.
- Disminución del apetito, sentido del gusto alterado.
- Dolor de cabeza, mareos.
- Hipertensión (presión arterial alta).
- Dificultad al hablar, ronquera (disfonía), tos y dificultad para respirar.
- Molestia estomacal, que incluye diarrea, náuseas, vómitos, indigestión, dolor abdominal y estreñimiento.
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o garganta (estomatitis)
- Erupción cutánea, algunas veces con ampollas, picor, dolor en las manos o plantas de los pies, erupción o enrojecimiento de la piel.
- Dolor en articulaciones (artralgia), espasmo muscular, debilidad muscular y músculos doloridos.
- Proteína en orina (detectado en análisis).
- Sensación de estar cansado o débil, fiebre y edema (hinchazón).

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección pulmonar grave (neumonía):
- Incremento de ciertos glóbulos blancos denominados eosinófilos.
- Reacción alérgica (incluyendo reacción anafiláctica).
- Disminución de la secreción de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas por encima de los riñones).
- Deshidratación.
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o ardor de los brazos y piernas).
- Pitidos en los oídos (tinnitus).
- Ojos secos y visión borrosa.
- Cambios en el ritmo o la frecuencia cardíaca, frecuencia cardíaca rápida.
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.
- Inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad para respirar), coágulos de sangre en el pulmón, líquido alrededor de los pulmones.
- Sangrado de la nariz.
- Inflamación del colon (colitis), boca seca, dolor en la boca, inflamación del estómago (gastritis) y hemorroides (almorranas).
- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Piel seca y picor de la piel intenso.
- Alopecia (pérdida del cabello y cabello más fino), cambio de color del cabello.
- Inflamación de las articulaciones (artritis).
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor en el pecho.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar 1 de cada 100 personas):

- Reacciones alérgicas relacionadas con la perfusión del medicamento nivolumab.
- Inflamación de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro (hipofisitis), inflamación de la glándula tiroides (tiroiditis).
- Una inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain Barré); debilidad muscular y cansancio sin atrofia (síndrome miasténico).
- Inflamación del cerebro.
- Inflamación del ojo (que causa dolor y enrojecimiento).
- Inflamación del músculo cardíaco.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis), perforación intestinal, ardor o sensación dolorosa en la lengua (glosodinia).
- Enfermedad cutánea con áreas engrosadas de piel roja, a menudo con escamas plateadas (psoriasis).
- Urticaria (erupción con picor).

- Sensación de debilidad muscular, no causada por ejercicio (miopatía), daño óseo en la mandíbula, desgarro doloroso o conexión anómala en los tejidos del cuerpo (fistula).
- Inflamación del riñón.
- Colapso pulmonar con aire que se filtra en el espacio entre el pulmón y la pared torácica, que a menudo causa dificultad para respirar (neumotórax).

Frecuencia no conocida (proporción de personas afectadas no conocida):

- Inflamación de los vasos sanguíneos en la piel (vasculitis cutánea).

Cambios en los resultados analíticos

- Análisis de función hepática anómalos (aumento de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa o fosfatasa alcalina en sangre, niveles sanguíneos elevados del producto de desecho bilirrubina).
- Análisis de la función renal anómalos (aumento de la creatinina en sangre).
- Niveles elevados (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia) de azúcar en sangre.
- Descenso del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (que son importantes para luchar frente a la infección) o plaquetas (células que ayudan a la sangre a coagular).
- Nivel elevado de la enzima que descompone las grasas y de la enzima que descompone el almidón.
- Disminución en los niveles de fosfato.
- Aumento o descenso de la cantidad de calcio o potasio.
- Aumento o descenso de los niveles sanguíneos de magnesio o sodio
- Disminución del peso corporal.
- Aumento de los niveles de triglicéridos en sangre.
- Aumento de los niveles de colesterol en sangre.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no apa-

recen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia Gador S.A, al teléfono 0800-220-2273 o a farmacovigilancia@gador.com.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Siguiendo pautas internacionales, el producto ARKUS® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.

PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.

Recordatorio

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

Conservación de ARKUS®

Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C. No utilice este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado. Ud. puede tomar ARKUS® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome ARKUS® luego de la fecha de vencimiento.

Presentaciones

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para mayor información sobre nuestros productos

Visité nuestro sitio: www.gador.com/productos

O envíanos tu consulta a: info@gador.com

Gador S.A.

Darwin 429, C1414CUJ, C.A.B.A., Tel.: 4858-9000. Elaborado en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Bs. As., Argentina. D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. E.M.A.M.S.: Certificado N° 59.174. Fecha de última revisión: 12/2023

G00208702-03

