



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-115250264-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-115250264-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ASOFARMA S.A.I. y C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DABATROX / CABOZANTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CABOZANTINIB 20 mg – 40 mg – 60 mg; aprobada por Certificado N° 59.351.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO ASOFARMA S.A.I. y C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DABATROX / CABOZANTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CABOZANTINIB 20 mg – 40 mg – 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-45682157-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-45681828-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.351, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-115250264-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.06.01 23:19:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.01 23:19:59 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

DABATROX®
CABOZANTINIB
20 mg – 40 mg – 60 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- 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 a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del Prospecto:

- 1- ¿Qué es DABATROX y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar DABATROX.
- 3- ¿Cómo tomar DABATROX?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1-¿QUÉ ES DABATROX Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

DABATROX es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo cabozantinib.

DABATROX se utiliza para tratar:

- Cáncer de riñón denominado carcinoma de células renales avanzado
- Cáncer de hígado cuando un medicamento anticancerígeno específico (sorafenib) ya no puede detener la progresión de la enfermedad.

DABATROX se puede administrar en combinación con nivolumab para el cáncer de riñón avanzado. Es importante que también lea la información para el paciente de nivolumab.

DABATROX también se utiliza en adultos y niños de 12 años de edad y mayores que tienen un tipo de cáncer de tiroides llamado cáncer de tiroides diferenciado (CDT) que se ha diseminado (localmente avanzado o

CABOZANTINIB_INFO PCTEV03_ARG_ NOV 2021

metastásico), y

- Ha progresado después del tratamiento con un tratamiento dirigido al VEGFR (factor de crecimiento endotelial vascular), y
- Su CDT ya no se puede tratar con yodo radiactivo, o no puede recibir tratamiento con yodo radiactivo.

Si tiene cualquier pregunta, consulte con su médico.

2- ANTES DE TOMAR DABATROX:

No tome DABATROX

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

Tenga especial cuidado:

Debe informar a su médico antes de empezar a tomar DABATROX (cabozantinib) si:

- Si tiene la presión 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.
- 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 los miembros inferiores, accidente cerebrovascular, o un infarto de miocardio.
- Si tiene problemas de tiroides. Se debe controlar su función tiroidea antes de tomar DABATROX (cabozantinib) 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.

Tenga en cuenta que:

Es posible que necesite tratamiento, o que el médico decida cambiar la dosis de DABATROX (cabozantinib) o interrumpir por completo el tratamiento. Consulte también “Posibles efectos adversos”.

También debe informar a su dentista de que está tomando DABATROX (cabozantinib). Es importante para usted tener un buen cuidado bucal durante el tratamiento con DABATROX (cabozantinib).

Debe informar a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los adquiridos con o sin receta, medicamentos a base de hierbas o naturales y vitaminas. Esto se debe a que DABATROX (cabozantinib) puede afectar al modo en que otros medicamentos actúan. Asimismo, algunos medicamentos pueden afectar a la manera en que actúa DABATROX (cabozantinib). Esto podría obligar al médico a cambiar la(s) dosis que usted toma. Debe informar a su médico acerca de cualquier medicamento, pero en particular, si está tomando:

- Medicamentos para tratar infecciones por hongos, como itraconazol, ketoconazol y posaconazol.
- Antibióticos (utilizados para tratar infecciones bacterianas), 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 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.
- Medicamentos para tratar la presión arterial alta u otras enfermedades de 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.

Si toma DABATROX (cabozantinib) durante el uso de anticonceptivos orales, la anticoncepción oral puede resultar ineficaz. Debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (p ej. preservativo) mientras tome DABATROX (cabozantinib) y durante un período mínimo de 4 meses después de la finalización del tratamiento.

No debe tomar DABATROX (cabozantinib) con alimentos. No debe tomar ningún alimento durante al menos dos horas antes de tomar DABATROX (cabozantinib) 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 DABATROX (cabozantinib) en la sangre.

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con DABATROX (cabozantinib). Si usted o su pareja puede quedar embarazada, debe usar métodos anticonceptivos adecuados durante todo el tratamiento y hasta como mínimo cuatro meses después de terminar el tratamiento. Hable con su médico acerca de cuáles son los métodos anticonceptivos apropiados mientras toma DABATROX (cabozantinib).

Consulte a su médico si usted o su pareja queda embarazada, o si usted o su pareja planea quedar embarazada, durante el tratamiento con DABATROX (cabozantinib).

Hable con su médico ANTES de empezar a tomar DABATROX (cabozantinib) si usted o su pareja se están planteando o tienen ya planeado tener un hijo una vez finalizado el tratamiento. Existe la posibilidad de que el tratamiento con DABATROX (cabozantinib) pudiera afectar a su fertilidad.

Las mujeres que tomen DABATROX (cabozantinib) deben suspender la lactancia durante el tratamiento y como mínimo hasta cuatro meses después de que el tratamiento haya finalizado, puesto que cabozantinib y/o sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna y ser perjudiciales para el lactante.

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

Los comprimidos de DABATROX (cabozantinib) contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de utilizar DABATROX (cabozantinib).

3- ¿CÓMO TOMAR DABATROX?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

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.

Debe tomar DABATROX (cabozantinib) una vez al día.

La dosis habitual para el tratamiento del carcinoma renal avanzado y del cáncer de hígado es de 60 mg, sin embargo el médico decidirá cuál es la dosis apropiada para usted.

Cuando DABATROX (cabozantinib) se administra en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, la dosis recomendada de DABATROX (cabozantinib) es de 40 mg diarios al día. Cuando DABATROX (cabozantinib) se administra en combinación con nivolumab, primero se le administrará nivolumab seguido de DABATROX (cabozantinib).

Consulte el prospecto de nivolumab para entender cómo se utiliza este medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

La dosis habitual para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides depende de su superficie corporal, por lo que puede ser de 60 o 40 mg al día, según lo que le indique su médico.

No debe tomar DABATROX (cabozantinib) con alimentos. No debe tomar ningún alimento durante al menos dos horas antes de tomar DABATROX (cabozantinib) y durante una hora después de hacerlo.

Trague el comprimido con un vaso lleno de agua.

No triture los comprimidos.

Si olvidó tomar DABATROX:

Si olvida tomar una dosis de DABATROX (cabozantinib), y su próxima dosis es dentro de 12 horas o más, tómela tan pronto como lo recuerde. Y tome la próxima dosis en el horario habitual.

Si olvida tomar una dosis de DABATROX (cabozantinib), y debe tomar la próxima dosis en menos de 12 horas, omita la dosis olvidada y tome la próxima dosis en el horario habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con DABATROX:

Interrumpir su tratamiento puede interrumpir el efecto de su medicamento. No interrumpa el tratamiento con DABATROX (cabozantinib) a menos que lo haya hablado con su médico.

Si tomó más DABATROX del que debe:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS:

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA:

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Al igual que todos los medicamentos, DABATROX (cabozantinib) puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Si presenta efectos adversos, su médico puede decirle que tome DABATROX (cabozantinib) a una dosis menor. Su médico puede también prescribirle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos.

DABATROX (cabozantinib) puede provocar efectos adversos graves. 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 (malestar), 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 encefalopatía posterior reversible (SEPR). El SEPR es raro (afecta a menos de una de cada 1.000 personas).
- Sensación de somnolencia, confusión o pérdida de consciencia. 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 cuando DABATROX (cabozantinib) es administrado solo pueden ser:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Trastornos estomacales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, indigestión, 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.
- Aumento de la presión arterial.
- Anemia (niveles bajos de glóbulos rojos).

- Disminución de las plaquetas.
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o la garganta, dificultad para hablar, ronquera, tos.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre que se utilizan para evaluar el estado de salud general y el funcionamiento de los órganos (incluido 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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación).
- Deshidratación.
- Dificultad al tragar.
- Zumbidos en los oídos (tinnitus).
- Coágulos de sangre en las venas, arterias y pulmones.
- Bajo nivel de leucocitos.
- Aumento o descenso del nivel de azúcar (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.
- Desgarro doloroso o conexión anómala (fístula) 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.
- Pérdida de cabello y cabello más fino (alopecia), cambio del color del pelo.
- Dolor en articulaciones, espasmos musculares.
- Aparición de proteínas en orina (observada en análisis).
- Sensación de ardor o escozor en la lengua.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Convulsiones.
- Inflamación del páncreas.
- Disminución del flujo biliar del hígado.
- Daño óseo en la mandíbula.
- Complicaciones en la cicatrización de las heridas.

No conocida (proporción de personas afectadas no conocida):

- Accidente cerebrovascular.
- Ataque al corazón (infarto de miocardio).
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

Los siguientes efectos adversos se han notificado con DABATROX (cabozantinib) en combinación con nivolumab:

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, constipación, 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
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Dificultad al hablar, ronquera (disfonía), tos y dificultad para respirar
- Molestia estomacal, que incluye diarrea, náuseas, vómitos, indigestión, dolor abdominal y constipación
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o garganta (estomatitis)

- Erupción cutánea, algunas veces con ampollas, picazón, 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
- Proteínas en orina (detectado en análisis)
- Sensación de estar cansado o débil, fiebre y edema (hinchazón)

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección pulmonar grave (neumonía)
- Incremento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos)
- Reacción alérgica (incluyendo reacción anafiláctica)
- Disminución de la secreción de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (situadas por encima de los riñones)
- Deshidratación
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o ardor de los brazos y piernas)
- Zumbidos 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
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Piel seca y picazón de la piel intensa
- Pérdida del cabello y cabello más fino (alopecia), cambio de color del cabello
- Inflamación de las articulaciones (artritis)
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor en el pecho

Poco frecuentes (pueden afectar 1 de cada 100 personas):

- Reacciones alérgicas relacionadas con la infusión de nivolumab
- Inflamación de la glándula hipofisitis (glándulo ubicada en la base del cerebro), 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 picazón)
- Sensación de debilidad muscular, no causada por ejercicio (miopatía), daño óseo en la mandíbula, desgarramiento doloroso o conexión anómala en los tejidos del cuerpo (fistula)
- Inflamación del riñón

DABATROX (cabozantinib) combinación con nivolumab puede ocasionar cambios en los resultados de los análisis realizados por su médico. Estos incluyen:

- Aumento de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa o fosfatasa alcalina en sangre en los análisis de sangre, niveles sanguíneos elevados de bilirrubina
- Aumento de la creatinina en sangre
- Niveles elevados (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia) de azúcar en sangre
- Descenso del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas
- Nivel elevado de enzimas que degradan almidón (amilasa) y grasas (lipasa).
- 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

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

A una temperatura por debajo de 25 ° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Presentaciones:

Envases conteniendo 15, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Cabozantinib s-malato	25,35 mg
Equivalente a Cabozantinib	20,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Cabozantinib s-malato	50,70 mg
Equivalente a Cabozantinib	40,00 mg

CABOZANTINIB_INFO PCTEV03_ARG_ NOV 2021

Lactosa
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio
Opadry
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)

Cada comprimido recubierto de 60 mg contiene:

Cabozantinib s-malato	76,04 mg
Equivalente a Cabozantinib	60,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	

Componentes del Opadry:

Polisorbato 80
Hidroxipropilmetilcelulosa
Polietilenglicol
Dioxido de Titanio (CI: 77891)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 59351

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

CABOZANTINIB_INFO PCTEV03_ARG_ NOV 2021

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: ____/____/____



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727

CABOZANTINIB_INFO PCTEV03_ARG_ NOV 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-115250264 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.09 12:37:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.09 12:37:05 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DABATROX®
CABOZANTINIB
20 mg – 40 mg – 60 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Cabozantinib s-malato	25,35 mg
Equivalente a Cabozantinib	20,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Cabozantinib s-malato	50,70 mg
Equivalente a Cabozantinib	40,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	

Cada comprimido recubierto de 60 mg contiene:

Cabozantinib s-malato	76,04 mg
Equivalente a Cabozantinib	60,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	

CABOZANTINIB_PROSPV03_ARG_ NOV 2021

Estearato de magnesio
Opadry
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)

Componentes del Opadry:

Polisorbato 80
Hidroxipropilmetilcelulosa
Polietilenglicol
Dioxido de Titanio (CI: 77891)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteína quinasa.

Clasificación ATC: L01XE26

INDICACIONES

DABATROX está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado:

- En pacientes adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado.
- En pacientes adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

DABATROX, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

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

DABATROX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años de edad con cáncer de tiroides diferenciado (CDT) localmente avanzado o metastásico que ha progresado después de una terapia previa dirigida al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y que son refractarios al yodo radiactivo o no son elegibles para recibirlo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosin quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacorresistencia 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 tirosin quinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosin 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.

Farmacocinética

Absorción:

Después de la administración oral de cabozantinib, la media de tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{máx}$) fue aproximadamente 3 a 4 horas después de la dosis. 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 con 140 mg de cabozantinib durante 19 días dio como resultado una acumulación media de cabozantinib (basada en el área bajo la curva, AUC) aproximadamente 4 a 5 veces superior a la administración de una dosis única. El estado estacionario se alcanza aproximadamente el día 15.

Los valores de concentraciones máximas ($C_{máx}$) y AUC de cabozantinib aumentan un 41% y un 57%, respectivamente, después de una comida rica en grasas, en comparación con el estado en ayuno, en pacientes sanos con una dosis oral única de 140 mg de cabozantinib en cápsulas. 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 el AUC entre las formulaciones de cabozantinib comprimido y cápsula.

Distribución:

Cabozantinib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Basándose en el modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución del compartimento central (V_z/F) se estimó en 212 l. La unión a proteínas no se altera en sujetos con insuficiencia renal o hepática leve o moderada.

Biotransformación:

Cabozantinib se metaboliza *in vivo*, resultando en cuatro metabolitos presentes en el plasma a exposiciones (AUC) superiores al 10% de la molécula original: XL184-N-óxido, producto de degradación XL184 amida, XL184 monohidroxi sulfato, 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 para el metabolismo 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:

A partir de un análisis farmacocinético poblacional utilizando datos recogidos de pacientes y voluntarios sanos tras la administración oral de un rango de dosis de 20 mg a 140 mg, se estimó que la vida media plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. El aclaramiento medio (CL/F) en estado estacionario es de 2,48 l/h. Tras una sola dosis de cabozantinib- ^{14}C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radiactividad administrada, siendo el 54 % en heces y el 27 % en orina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal con una dosis única de 60 mg de cabozantinib, los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para cabozantinib en plasma, C_{max} y AUC_{0-inf} fueron un 19% y un 30% más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve (IC 90% para C_{max} 91,60% a 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% a 171,26%) y un 2% y un 6-7% más elevados (IC 90% para C_{max} 78,64% a 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% a 140,11%), para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado sujetos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:

En un análisis farmacocinético poblacional en sujetos sanos y pacientes con cáncer (incluido CHC), no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición plasmática media de cabozantinib entre sujetos con función hepática normal insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de cabozantinib no se ha evaluado 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad en ratas y perros de hasta seis meses de duración y con dosis repetidas, 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.

Cabozantinib no mostró potencial mutagénico ni clastogénico.

En un estudio de 2 años en ratas, 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 probable que sea baja.

Cabozantinib no fue cancerígeno en el modelo del ratón rasH2 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 hipospermia en perros macho, en un estudio de dosis repetidas de 6 meses de duración con exposiciones plasmáticas (AUC) de aproximadamente 0,5 veces lo esperado en humanos a la dosis recomendada.

Se han realizado estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos. En la rata, cabozantinib provocó pérdidas postimplantación, edema fetal, paladar hendido/labio leporino, aplasia cutánea y cola deforme 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 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 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con cabozantinib se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Posología

DABATROX como monoterapia:

Para el CCR y el CHC, la dosis recomendada de DABATROX es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

DABATROX en combinación con nivolumab en el CCR avanzado en primera línea:

La dosis recomendada de DABATROX es de 40 mg diarios en combinación con nivolumab administrado por vía intravenosa a 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. El tratamiento con DABATROX debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. El tratamiento con nivolumab debe continuar hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (para la posología, consulte la información para prescribir de nivolumab).

DABATROX para el cáncer de tiroides diferenciado:

La dosis recomendada de DABATROX como agente único para pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con un área de superficie corporal (ASC) mayor o igual a 1,2 m² es de 60 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable según lo recomendado.

La dosis recomendada de DABATROX como agente único en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores con ASC menor de 1,2 m² es de 40 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable según las recomendaciones.

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con DABATROX (ver la Tabla 1).

Cuando sea necesario reducir la dosis, de 60 mg en monoterapia, se recomienda una primera reducción a 40 mg diarios, y de ser necesaria una segunda reducción a 20 mg diarios. En el caso de los pacientes pediátricos con una SAC menor a 1,2 m² que tomen dosis de 40 mg, la primera reducción será a 20 mg diarios y la segunda reducción a 20 mg en días alternos.

Cuando DABATROX se administra en combinación con nivolumab, se recomienda una primera reducción de la dosis a 20 mg de DABATROX diarios, y de ser necesaria una segunda reducción a 20 mg en días alternos (para la modificación del tratamiento recomendada para nivolumab, consulte la información para prescribir de nivolumab).

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Se recomienda reducir la dosis en caso de acontecimientos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

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

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

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

<p>ALT o AST > 3 veces el LSN pero ≤10 veces el LSN sin bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN</p>	<p>Interrumpir DABATROX 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 inmuno-relacionada (consultar la información para prescribir de nivolumab). Después de la recuperación se puede valorar reiniciar con un único medicamento o secuencialmente con ambos medicamentos. Si se reinicia con nivolumab, consultar la información para prescribir de nivolumab.</p>
<p>ALT o AST > 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN</p>	<p>Discontinuar de forma permanente DABATROX y nivolumab. Se puede valorar la terapia con corticoides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la información para prescribir de nivolumab).</p>

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad esta de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 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 (ver interacciones).

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

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

Raza:

No es necesario ajustar la dosis en función de la etnia

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis.

Dado que solo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia cardiaca:

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

Modo de administración

DABATROX es para administración por vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar DABATROX y una hora después de hacerlo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cabozantinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

ADVERTENCIAS

Dado que la mayoría de las reacciones adversas se manifiestan en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria, y reacciones adversas 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.

Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumentos en alanina

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

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 cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Encefalopatía hepática

En estudios clínicos en pacientes con CHC, la encefalopatía hepática se notificó con mayor frecuencia en los tratados con cabozantinib que en los tratados con 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 fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, en asociación al uso de cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de

iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de una fístula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos gastrointestinales (GI)

Algunas de las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia en asociación al uso de cabozantinib fueron diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor oral. 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, en asociación al uso de cabozantinib, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. En un estudio en pacientes con CHC, se observó trombosis de la vena porta en asociación al uso de cabozantinib, incluyendo un episodio mortal. Los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta parecían estar en mayor riesgo de desarrollar trombosis de la vena porta. El uso de cabozantinib 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 considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten o estén en riesgo de sufrir una hemorragia considerable.

En un estudio en pacientes con CHC, se notificaron acontecimientos hemorrágicos letales con una mayor incidencia en los tratados con cabozantinib que en los tratados 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 el estudio se excluyeron a pacientes con tratamiento concomitante anticoagulante o antiagregantes plaquetarios, sujetos con varices no tratadas o tratadas de forma incompleta, varices 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 (factor de crecimiento endotelial vascular) en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Trombocitopenia

En un estudio 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 en la cicatrización con la utilización de cabozantinib. De ser posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluyendo cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

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

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.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

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

Insuficiencia suprarrenal

Cabozantinib en combinación con nivolumab puede causar insuficiencia

suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de grado 2 o superior, se debe iniciar un tratamiento sintomático, incluyendo el reemplazo hormonal con corticosteroides sistémicos según esté clínicamente indicado. Se debe suspender el tratamiento con cabozantinib y/o nivolumab, pudiendo reanudar el tratamiento con cabozantinib a una dosis reducida según la mejoría de los síntomas y la gravedad del cuadro.

PRECAUCIONES

Población pediátrica

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

El uso de cabozantinib en pacientes pediátricos de 12 años o más con CDT está respaldado por pruebas de estudios adecuados y bien controlados con cabozantinib en adultos, con datos farmacocinéticos poblacionales adicionales que demuestran que la exposición a cabozantinib está dentro del mismo rango entre adultos y pacientes pediátricos de 12 años y mayores en las dosis recomendadas.

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

Población de edad avanzada

En estudios con cabozantinib no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad más avanzada (mayores de 65 años) y jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis de cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). No se recomienda el uso de cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay experiencia con cabozantinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Excipientes

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

Interacciones

– *Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib:*

Inhibidores e inductores de CYP3A4:

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico:

La administración conjunta de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) como esomeprazol no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2:

Cabozantinib es un sustrato de proteína asociada a resistencia múltiple 2 (MRP2). La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Quelantes de las sales biliares:

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción),

ocasionando una reducción potencial de la exposición. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

– *Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos:*

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

Sustratos de la glucoproteína P:

Cabozantinib es inhibidor, pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp). Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptan) mientras reciban cabozantinib.

Anticoncepción:

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedar embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse “métodos anticonceptivos eficaces”, deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera.

Embarazo

No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

No se debe utilizar cabozantinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con cabozantinib.

Lactancia

Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Con el tratamiento con cabozantinib se han asociado reacciones adversas como fatiga y debilidad. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de cabozantinib como monoterapia o notificadas tras su comercialización se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias.

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

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos o con el uso tras su comercialización en pacientes tratados con cabozantinib en monoterapia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Absceso

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, trombocitopenia,
	Frecuentes	Neutropenia, linfopenia
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia
	Frecuentes	Deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia, cefalea, mareos
	Frecuentes	Neuropatía periférica (incluyendo sensitiva)
	Poco frecuentes	Convulsiones
	No conocida	Accidente cerebrovascular
Trastornos del oído y el laberinto	Frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	No conocida	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión, hemorragia
	Frecuentes	Trombosis venosa profunda, trombosis venosa, trombosis arterial
	No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disfonía, disnea, tos
	Frecuentes	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, constipación, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen
	Frecuentes	Perforación gastrointestinal, fístula, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia
	Poco frecuentes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Encefalopatía hepática
	Poco frecuentes	Hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción
	Frecuentes	Prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en extremidades
	Frecuentes	Espasmos musculares, artralgia
	Poco frecuentes	Osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico

Exploraciones complementarias ^a	Muy frecuentes	Disminución de peso, ALT elevada, AST elevada
	Frecuentes	ALP elevada, GGT elevada, creatinina elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol elevado, aumento de triglicéridos en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Complicación en la cicatrización de heridas ^b

^a En base a las reacciones adversas notificadas.

^b Alteración en la cicatrización y complicación en el lugar de la incisión.

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

Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy 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.

Tabla 3: Reacciones adversas con cabozantinib en combinación con nivolumab.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	infección respiratoria del tracto superior
	Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
	Poco frecuentes	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
	Frecuentes	insuficiencia suprarrenal
	Poco frecuentes	hipofisitis, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	disminución del apetito
	Frecuentes	deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
	Frecuentes	neuropatía periférica
	Poco frecuentes	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico

Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	tinnitus
Trastornos oculares	Frecuentes	ojo seco, visión borrosa
	Poco frecuentes	uveítis
Trastornos cardíacos	Frecuentes	fibrilación auricular, taquicardia
	Poco frecuentes	miocarditis
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	hipertensión
	Frecuentes	trombosis ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
	Frecuentes	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, constipación, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
	Frecuentes	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
	Poco frecuentes	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^b , glosodinia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
	Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
	Poco frecuentes	psoriasis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular
	Frecuentes	artritis
	Poco frecuentes	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	proteinuria
	Frecuentes	insuficiencia renal, lesión renal aguda
	Poco frecuentes	nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	fatiga, fiebre, edema
	Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias ^e	Muy frecuentes	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, hipoglucemia, hipopotasemia, bilirrubina total elevada, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso
	Frecuentes	colesterol en sangre elevado,

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, mialgia, 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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de cabozantinib y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad semanal como mínimo, o la que se considere apropiada para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,

**CONCURRENIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS:

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA:

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a una temperatura por debajo de 25° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 15, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 59351

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: ____/____/____



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727

CABOZANTINIB_PROSPV03_ARG_ NOV 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-115250264 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.09 12:37:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.09 12:37:26 -03:00