



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-47902025-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-47902025-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARKUS / CABOZANTINIB, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / Cabozantinib (equivalente a 20 mg de Cabozantinib (S) - malato) 25,34 mg; Cabozantinib (equivalente a 40 mg de Cabozantinib (S) - malato) 50,68 mg y Cabozantinib (equivalente a 60 mg de Cabozantinib (S) - malato) 76,02 mg, aprobada por Certificado N° 59.174.

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 GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ARKUS / CABOZANTINIB, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / Cabozantinib (equivalente a 20 mg de Cabozantinib (S) - malato) 25,34 mg; Cabozantinib (equivalente a 40 mg de Cabozantinib (S) - malato) 50,68 mg y Cabozantinib (equivalente a 60 mg de Cabozantinib (S) - malato) 76,02 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-58441295-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-58441232-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.174, 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.

Expediente EX-2020-47902025-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ARKUS®

CABOZANTINIB 20-40-60 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ARKUS® 20** contiene:

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

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102) 30,68 mg

Lactosa monohidrato 15,54 mg

Croscarmelosa sódica 4,8 mg

Hidroxipropilcelulosa (EXF) 2,4 mg

Dióxido de silicio coloidal 0,24 mg

Estearato de magnesio 1 mg

Indigotina laca alumínica 0,001 mg

Laca alumínica de amarillo de quinoleína (CI 47005) 0,02 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa¹⁾ 1,81719 mg

Polietilenglicol¹⁾ 0,23832 mg

Polisorbato 80¹⁾ 0,02979 mg

Dióxido de titanio¹⁾ 0,8937 mg

Carboximetilcelulosa sódica²⁾ 0,485 mg

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

Maltodextrina ²⁾	0,188 mg
Dextrosa monohidrato ²⁾	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) ²⁾	0,1 mg
Lecitina ²⁾	0,075 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a 2,979 mg de Aquarius prime BAP218003 blanco.

²⁾ Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

Cada comprimido recubierto de **ARKUS® 40** contiene:

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

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102)	61,36 mg
Lactosa monohidrato	31,08 mg
Croscarmelosa sódica	9,6 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	4,8 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,48 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Indigotina laca alumínica	0,003 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹⁾	3,65817 mg
Poliethylenglicol ¹⁾	0,47976 mg
Polisorbato 80 ¹⁾	0,05997 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	1,7991 mg
Carboximetilcelulosa sódica ²⁾	0,485 mg
Maltodextrina ²⁾	0,188 mg
Dextrosa monohidrato ²⁾	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) ²⁾	0,1 mg
Lecitina ²⁾	0,075 mg

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

¹⁾ Componentes que corresponden a 5,997 mg de Aquarius prime BAP218003 blanco.

²⁾ Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

Cada comprimido recubierto de **ARKUS® 60** contiene:

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

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102) 92,04 mg

Lactosa monohidrato 46,62 mg

Croscarmelosa sódica 14,4 mg

Hidroxipropilcelulosa (EXF) 7,2 mg

Dióxido de silicio coloidal 0,72 mg

Estearato de magnesio 3 mg

Óxido de hierro amarillo (CINº77492) 0,165 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa¹⁾ 5,38935 mg

Polietilenglicol¹⁾ 0,7068 mg

Polisorbato 80¹⁾ 0,08835 mg

Dióxido de titanio¹⁾ 2,6505 mg

Carboximetilcelulosa sódica²⁾ 0,485 mg

Maltodextrina²⁾ 0,188 mg

Dextrosa monohidrato²⁾ 0,152 mg

Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891)²⁾ 0,1 mg

Lecitina²⁾ 0,075 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a 8,835 mg de Aquarius prime BAP218003 blanco.

²⁾ Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

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 perjudicarles.
- 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.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

¿Qué es ARKUS® y para qué se utiliza?

¿Qué necesito saber antes de empezar a tomar ARKUS®?

¿Cómo debo tomar ARKUS®?

Posibles efectos adversos de ARKUS®

Recordatorio

Conservación de ARKUS®

Contenido del envase e información adicional

¿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 pacientes adultos en fases avanzadas de un tipo de cáncer de riñón

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

denominado carcinoma de células renales, y con cáncer de hígado luego del tratamiento con una medicación específica (sorafenib).

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®?

No tome ARKUS®:

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

Advertencias y precauciones

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

- 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 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

No se recomienda el uso de ARKUS® en niños y adolescentes. Se desconocen los efectos de cabozantinib en menores de 18 años.

Otros medicamentos y ARKUS®

Informe a su médico si está tomando, o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica. 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 y 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.

- Medicamentos para tratar la tensión arterial alta u otras enfermedades del corazón, como aliskiren, ambrisentrán, dabigatrán etexilato, 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

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

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®?

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.

Debe tomar ARKUS® una vez al día. La dosis habitual es de 60 mg, sin embargo el médico decidirá cuál es la dosis apropiada para usted.

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.

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

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.

Si toma más ARKUS® del que debe

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”.

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.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, CONSULTE A SU MÉDICO.

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:

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

- 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 consciencia. Esto se puede deber a problemas hepáticos.

Otros efectos adversos pueden ser:

Efectos adversos 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).
- 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).
- 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.

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

- Absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación).
- Deshidratación (falta de líquidos).
- Zumbidos o pitidos en los oídos.
- Coágulos de sangre en las venas, las arterias y los pulmones.
- Bajo nivel de plaquetas y leucocitos.
- Bajo nivel de albúmina en sangre.
- 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 en sangre.
- Entumecimiento, hormigueo, sensación de ardor o dolor en las extremidades.

- 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.
- Alopecia (caída del cabello o cabello más fino), cambio del color del pelo.
- Dolor en brazos, piernas y articulaciones, espasmos musculares.
- Proteína en orina (observada en análisis).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Convulsiones.
- Nivel bajo de un tipo de leucocitos (linfocitos).
- Una sensación de ardor o escozor en la lengua.
- Inflamación del páncreas.
- Disminución del flujo biliar del hígado.
- Daño óseo en la mandíbula.
- Incremento de los niveles de triglicéridos en sangre.
- Herida complicada.

Frecuencia no conocida (proporción de personas afectadas no conocida)

- Ictus o ataque cerebral.
- 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).

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 aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléfono 0800-220-2273(CARE) 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: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, 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.

Recordatorio

“Este medicamento ha sido prescripto 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, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

“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”

Gador S.A. Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel.: 4858-9000

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.174

Fecha de última revisión: ____/____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-47902025 INF PAC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.03 09:47:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.03 09:47:44 -03:00

Proyecto de prospecto

ARKUS®

CABOZANTINIB 20-40-60 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ARKUS® 20** contiene:

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

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102) 30,68 mg

Lactosa monohidrato 15,54 mg

Croscarmelosa sódica 4,8 mg

Hidroxipropilcelulosa (EXF) 2,4 mg

Dióxido de silicio coloidal 0,24 mg

Estearato de magnesio 1 mg

Indigotina laca alumínica 0,001 mg

Laca alumínica de amarillo de quinoleína (CI 47005) 0,02 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa¹⁾ 1,81719 mg

Polietilenglicol¹⁾ 0,23832 mg

Polisorbato 80¹⁾ 0,02979 mg

Dióxido de titanio¹⁾ 0,8937 mg

Carboximetilcelulosa sódica²⁾ 0,485 mg

Maltodextrina²⁾ 0,188 mg

Dextrosa monohidrato²⁾ 0,152 mg

Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891)²⁾ 0,1 mg

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

Lecitina²⁾ 0,075 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a 2,979 mg de Aquarius prime BAP218003 blanco.

²⁾ Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

Cada comprimido recubierto de **ARKUS® 40** contiene:

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

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102) 61,36 mg

Lactosa monohidrato 31,08 mg

Croscarmelosa sódica 9,6 mg

Hidroxipropilcelulosa (EXF) 4,8 mg

Dióxido de silicio coloidal 0,48 mg

Estearato de magnesio 2 mg

Indigotina laca alumínica 0,003 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa¹⁾ 3,65817 mg

Polietilenglicol¹⁾ 0,47976 mg

Polisorbato 80¹⁾ 0,05997 mg

Dióxido de titanio¹⁾ 1,7991 mg

Carboximetilcelulosa sódica²⁾ 0,485 mg

Maltodextrina²⁾ 0,188 mg

Dextrosa monohidrato²⁾ 0,152 mg

Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) ²⁾ 0,1 mg

Lecitina²⁾ 0,075 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a 5,997 mg de Aquarius prime BAP218003 blanco.

²⁾ Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

Cada comprimido recubierto de **ARKUS® 60** contiene:

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

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102) 92,04 mg

Lactosa monohidrato 46,62 mg

Croscarmelosa sódica 14,4 mg

Hidroxipropilcelulosa (EXF) 7,2 mg

Dióxido de silicio coloidal 0,72 mg

Estearato de magnesio 3 mg

Óxido de hierro amarillo (CINº77492) 0,165 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa¹⁾ 5,38935 mg

Polietilenglicol¹⁾ 0,7068 mg

Polisorbato 80¹⁾ 0,08835 mg

Dióxido de titanio¹⁾ 2,6505 mg

Carboximetilcelulosa sódica²⁾ 0,485 mg

Maltodextrina²⁾ 0,188 mg

Dextrosa monohidrato²⁾ 0,152 mg

Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891)²⁾ 0,1 mg

Lecitina²⁾ 0,075 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a 8,835 mg de Aquarius prime BAP218003 blanco.

²⁾ Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

ACCION TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-kinasa.

Código ATC: L01XE26.

INDICACIONES

Carcinoma de células renales (CCR)

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

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

ACCION FARMACOLÓGICA

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosina kinasa (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 kinasas 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-kinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina kinasa 3 tipo Fms (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

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

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 graso incrementó moderadamente los valores de $C_{\text{máx}}$ 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.

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. La unión a proteínas no se altera en sujetos con insuficiencia renal o hepática leves o moderadas.

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 monohidroxisulfato, y sulfato de producto de degradación 6-desmetil amida. Dos metabolitos no conjugados (XL184-N-óxido y producto de degradación XL184 amida), que poseen <1 % de la potencia de inhibición de la kinasa en la diana del cabozantinib original, representan cada uno de ellos <10 % de la exposición plasmática total relacionada con el fármaco.

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

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 período 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, $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} , 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 clínicamente significativa en la

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

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 antineoplásicos.

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® es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente con el uso de la medicación o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Ajustes de la dosis

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, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2. 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	<p>Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis.</p> <p>Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado.</p>
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	<p>Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado ≤ 1.</p> <p>Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado.</p> <p>Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.</p>
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	<p>Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado ≤ 1.</p> <p>Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado.</p> <p>Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.</p>
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	<p>Interrumpir el tratamiento.</p> <p>Instaurar medidas terapéuticas adecuadas.</p> <p>Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1, reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.</p> <p>Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de ARKUS®.</p>

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. Dado que sólo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global. 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 han establecido aún la seguridad y la eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 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 eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria y alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

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.

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

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.

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.

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.

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 fístulas

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

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con 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 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.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión con la utilización de cabozantinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con 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 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 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).

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de 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 ketoconazol -un inhibidor potente de CYP3A4- a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib e incrementó la exposición plasmática (ABC) de dosis únicas de cabozantinib. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y ARKUS® debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina -un inductor potente de CYP3A4- a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib y redujo la exposición plasmática (ABC) de dosis únicas de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, 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 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.

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, ambrisentán, dabigatrán 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 probable 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 embrionario en ratas y conejos. En la rata, cabozantinib provocó pérdidas post-implantación, 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 embrionario y teratogénica se situaron por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

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.

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®.

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

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, SEPP, astenia y diarrea. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de pacientes con CHC incluyeron diarrea, SEPP, fatiga, apetito disminuido, hipertensión y náuseas.

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las mismas se agrupan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: frecuentes (mayor del 10%); ocasionales (1% al 10%); raras (menor del 1%). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas comunicadas con el uso de cabozantinib

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Ocasionales	Raras	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	deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia		

Trastornos del sistema nervioso	disgeusia, cefalea, mareos	neuropatía periférica sensitiva	convulsiones	accidente cerebrovascular
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus		
Trastornos cardíacos				infarto de miocardio
Trastornos vasculares	hipertensión, hemorragia	trombosis venosa, trombosis arterial pulmonar		aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos	embolia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen	perforación gastrointestinal, fístula, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca	pancreatitis, glosodinia	
Trastornos hepatobiliares		encefalopatía hepática	hepatitis colestática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios del color del pelo		

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en una extremidad	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	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, disminución del recuento de leucocitos en sangre	aumento de triglicéridos en sangre	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			hernia complicada	

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

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.

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.

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.

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 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 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.

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:

IF-2020-48373048-APN-DGA#ANMAT

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE).

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”.

PRESENTACIONES

Se presenta en envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

CONSERVACIÓN

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

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

Gador S.A. Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel.: 4858-9000

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.174

Fecha de última revisión: ____/____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-47902025 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.03 09:47:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.03 09:48:00 -03:00