

# Biozanib® Cabozantinib

## Comprimidos recubiertos

Vía de administración: Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

## COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

	Biozanib® 20 mg	Biozanib® 60 mg
<b>Cabozantinib (como Cabozantinib (S) - Malato)</b>	<b>20 mg</b>	<b>60 mg</b>
Lactosa anhidra	15,520 mg	46,560 mg
Celulosa microcristalina	31,1247 mg	93,3742 mg
Croscarmelosa sódica	4,800 mg	14,400 mg
Estearato de magnesio	0,568 mg	1,704 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,400 mg	7,200 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,240 mg	0,720 mg
Alcohol polivinílico	0,9471 mg	2,8414 mg
Dióxido de titanio	0,5919 mg	1,7758 mg
Polietilenglicol	0,4236 mg	1,207 mg
Talco	0,3552 mg	1,0655 mg
Laca aluminica rojo allura (red N° 40)	0,0161 mg	0,0483 mg
Colorante azul brillante, laca aluminica (CI 42090)	0,0161 mg	0,0483 mg

## ACCIÓN TERAPEÚTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos. Inhibidores directos de la tirosina quinasa.

Código ATC: L01XE26

## INDICACIONES

### Carcinoma de células renales (CCR)

**Biozanib®** está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado:

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

### Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción

Cabozantinib es una pequeña molécula que inhibe múltiples receptores de tirosina quinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacoresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de los hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina 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 en fase preclínica.

### Electrofisiología cardíaca

En un ensayo clínico controlado en pacientes con cáncer medular de tiroides se observó un aumento, 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 inicio 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 ensayos clínicos en CCR o CHC tratados con 60 mg/día.

### 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 entero hepática. 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 - ABC -) aproximadamente de 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 concentración máxima ( $C_{max}$ ) y ABC (41% y 57%, respectivamente) con respecto a las condiciones de ayuno en voluntarios sanos a los que se administró una dosis única de 140 mg de cabozantinib oral. No se dispone de información sobre el efecto exacto de los alimentos cuando se ingieren una hora después de la administración de cabozantinib.

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

#### Distribución

Cabozantinib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano *in vitro* ( $\geq 99,7\%$ ). Basándose en el modelo farmacocinético poblacional, el volumen de distribución ( $V_z$ ) es de aproximadamente 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*. Hubo 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 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 de 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, catalizada por NADPH. Por el contrario, los anticuerpos neutralizadores de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, 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 disminución <20%).

#### Eliminación

En un análisis farmacocinético poblacional de cabozantinib utilizando datos recogidos de 1.883 pacientes con CCR y 140 voluntarios sanos normales tras la administración oral de un rango de dosis de 20 mg a 140 mg, la vida media plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. Se calculó que el aclaramiento medio (CL/F) en estado estacionario era de 2,48 l/h. En un período de recogida de 48 días 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

Los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia renal indican que los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para cabozantinib en plasma,  $C_{max}$  y  $ABC_{0-inf}$  fueron un 19% y un 30% más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve (Cl 90% para  $C_{max}$  91,60% a 155,51%,  $ABC_{0-inf}$  98,79% a 171,26%) y un 2% y un 6 - 7% más elevados (Cl 90% para  $C_{max}$  78,64% a 133,52%;  $ABC_{0-inf}$  79,61% a 140,11%), para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado 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 exposición plasmática media de cabozantinib entre los sujetos con función hepática normal (n=1.425) e insuficiencia hepática leve (n=558). Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n=15), según los criterios del NCI ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction working Group). La farmacocinética de cabozantinib no se ha evaluado en 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 Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **Biozanib®** será iniciado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

### Posología

La dosis recomendada de **Biozanib®**, para el tratamiento del carcinoma de células renales y el carcinoma hepatocelular, 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. 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 **Biozanib®**. Cuando sea necesario disminuir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg/día 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, según la clasificación *Common terminology criteria for adverse events* (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda disminuir 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.

MODIFICACIONES RECOMENDADAS DE LA DOSIS DE CABOZANTINIB SEGÚN LAS REACCIONES ADVERSAS	
Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una disminución de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado <1. Completar 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. Completar 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 <b>Biozanib®</b> .

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* Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

### Medicamentos concomitantes

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

Se debe valorar la selección de un medicamento concomitante 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 ( $\geq 65$  años).

##### *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-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 de dosificación específicas.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

#### Forma de administración

**Biozanib®** debe administrarse por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. Se debe instruir a los pacientes para que no ingieran alimentos durante al menos dos (2) horas antes de tomar **Biozanib®** y una hora después de hacerlo.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o algunos de los excipientes de la formulación.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse 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 manifestaron 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).

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) las disminuciones de la dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico de registro (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días y hasta la primera interrupción fue de 38 días.

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 el ensayo clínico.

En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, se produjeron disminuciones de dosis e interrupciones de la dosis en el 62% y el 84%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en un ensayo clínico. Se requirieron dos disminuciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera disminución 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 (aumento de la alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT) y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALAT, ASAT 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 sugerida en la tabla "Modificaciones recomendadas de la dosis de cabozantinib según las reacciones adversas".

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) ya que cabozantinib no se ha estudiado en esta población y la exposición puede aumentar en estos pacientes.

#### Encefalopatía hepática

En el estudio de registro de cabozantinib en pacientes con CHC, la encefalopatía hepática se notificó con mayor frecuencia en el grupo de cabozantinib que el del placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, disminución del apetito y anomalías electrolíticas. En pacientes con CHC con compromiso hepático, estos efectos no hepáticos pueden ser factores desencadenantes del desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática.

#### Perforaciones y fistulas

Se han observado perforaciones y fistulas gastrointestinales graves, en ocasiones mortales, con 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 fistulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante

el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fistula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fistula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

#### Trastornos gastrointestinales

Diarrea, náuseas/vómitos, disminución del apetito y estomatitis/dolor oral fueron algunas de las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia. Se debe implementar un tratamiento médico inmediato, que incluya terapia de apoyo con antieméticos, anti-diarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. En caso de reacciones adversas gastrointestinales significativas persistentes o recurrentes se debe considerar la interrupción o disminución de la dosis o la interrupción permanente del cabozantinib.

#### Acontecimientos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. En un estudio en pacientes con carcinoma hepatocelular, se observó trombosis de la vena porta con 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. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

#### Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave 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 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. Este estudio clínico excluyó a los pacientes con tratamiento concomitante anticoagulante o antiagregantes plaquetarios. También se excluyeron de este estudio los sujetos con varices no tratadas o tratadas de forma incompleta, varices con sangrado o alto riesgo de sangrado.

#### Trombocitopenia

En un estudio en pacientes con CHC, se notificó trombocitopenia y disminución de las 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.

#### Complicaciones de cicatrización

Se han observado complicaciones de cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervención quirúrgica programada, incluida 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 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 cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se trata si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe disminuir 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 disminución de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib 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 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 leuco encefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leuco encefalopatía 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, incluido convulsiones, cefaleas, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

#### 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).

#### 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 disminución de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías

significativas persistentes o recurrentes.

#### Inductores e inhibidores de la CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un aumento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de la CYP3A4, dio como resultado una disminución de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib.

#### Sustratos de la glicoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ( $IC_{50}=7,0 \mu M$ ), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glicoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej. fexofenadina, aliskireno, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, talvaptan) mientras reciban cabozantinib.

#### Inhibidores de 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).

#### 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.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

###### *Inhibidores e inductores de CYP3A4*

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días) a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) y aumentó la exposición plasmática (ABC) de dosis única de cabozantinib un 38%. 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 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos aumento el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y disminuyó la exposición plasmática (ABC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobartal o remedios naturales con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) con cabozantinib.

###### *Agentes modificadores del pH gástrico*

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg 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 de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos) con cabozantinib.

###### *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.

###### *Quelantes de las sales biliares*

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y colesvelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción) ocasionando una disminución potencial de la exposición. Se desconoce la importancia 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 que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores del RIN.

###### *Sustrato de la glicoproteína P*

Cabozantinib fue inhibidor ( $IC_{50} 7,0 \mu M$ ), pero no sustrato de las actividades de transporte de la glicoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente cabozantinib puede tener el potencial de aumentar 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, aliskireno, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, talvaptan) mientras reciban cabozantinib.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

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 el 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. 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 el estudio de dos 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 de las lesiones 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 hipospERMATOGÉNESIS en el perro por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista. Se han realizado estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos. En la rata, cabozantinib provocó pérdidas pos implantación, edema fetal, paladar hendido/labio leporino, aplasia cutánea y cola deformo o rudimentaria. En el conejo, cabozantinib provocó cambios en los tejidos blandos del feto (disminución del tamaño del bazo, lóbulo medio del pulmón de tamaño reducido o ausente) y un aumento 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 linfóide. Las manifestaciones en el útero/los ovarios y la disminución de la hematopoyesis fueron aparentemente pasajeras, mientras que los efectos sobre los parámetros óseos y la pigmentación hepática se mantuvieron. Las ratas jóvenes (que se correlacionan con una población pediátrica <2 años de edad) mostraron hallazgos relacionados con los tratamientos similares. Sin embargo, fueron aparentemente más sensibles a la toxicidad relacionada con cabozantinib a niveles de dosis comparables.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres**  
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 humana. 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, 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**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas graves asociadas con el medicamento más frecuente son hipertensión, diarrea, deshidratación, hiponatremia, náuseas, apetito disminuido, síndrome de eritrodismestesia palmo plantar (SEPP), embolia pulmonar, fatiga e hipomagnesemia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos en el 25% de los pacientes) incluyen: diarrea, hipertensión, fatiga, aumento de la ALAT y ASAT, náuseas, disminución del apetito, SEPP, disgeusia, disminución del recuento de plaquetas, estomatitis, anemia, vómitos, disminución del peso, dispepsia y constipación. Se observó con mayor frecuencia 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, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, astenia y diarrea. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyen diarrea, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, fatiga, disminución del apetito, hipertensión y náuseas.

##### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas se listan en la siguiente tabla, 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.

REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO (RAM) COMUNICADAS CON EL USO DE CABOZANTINIB EN EL CÁNCER DE RIÑÓN AVANZADO.				
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Infecciones e infestaciones		Absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Neutropenia, Trombocitopenia	Linfopenia	

