



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada ZANTERIB / CABOZANTINIB forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado n° 58.814.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT 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 artículo 3° del Decreto No 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

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 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. para la especialidad medicinal que se denominará ZANTERIB, la nueva concentración de CABOZANTINIB 20 mg, en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; cuya composición para los excipientes será: NÚCLEO: CELULOSA MICROCRISTALINA 30,87 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 15,54 mg, POLIVINILPIRROLIDONA 2,4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4,8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,24 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0,8 mg, CUBIERTA: OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,023 mg, ALCOHOL POLIVINILICO 0,96 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0,6 mg, POLIETILENGLICOL 0,49 mg, TALCO 0,36 mg; a expenderse en BLISTER DE ALU/PVC-PCTFE (ACLAR), en envases que contienen 28 y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; efectuándose su elaboración en los establecimientos ECZANE PHARMA S.A. en planta sita en LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PCIA. DE BUENOS AIRES y TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. en la planta sita en AV. EVA PERON 5824/30 y DR. JOSE IGNACIO DE LA ROSA N° 5921/23/25/27/33, CABA; para (ELABORACIÓN DEL PRODUCTO HASTA EL GRANEL Y/O SEMIELBATORADO) y (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO y SECUNDARIO); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° EN SU ENVASE ORIGINAL.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. para la especialidad medicinal que se denominará ZANTERIB, la nueva concentración de CABOZANTINIB 40 mg, en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; cuya composición para los excipientes será: NÚCLEO: CELULOSA MICROCRISTALINA 61,75 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 31,08 mg, POLIVINILPIRROLIDONA 4,8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9,6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,48 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1,6 mg, CUBIERTA: OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,047 mg, ALCOHOL POLIVINILICO 1,92 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1,2 mg, POLIETILENGLICOL 0,98 mg, TALCO 0,72 mg; a expenderse en BLISTER DE ALU/PVC-PCTFE (ACLAR), en envases que contienen 28 y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; efectuándose su elaboración en los establecimientos ECZANE PHARMA S.A. en planta sita en LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PCIA. DE BUENOS AIRES y TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. en la planta sita en AV. EVA PERON 5824/30 y DR. JOSE IGNACIO DE LA ROSA N° 5921/23/25/27/33, CABA; para la (ELABORACIÓN DEL PRODUCTO HASTA EL GRANEL Y/O SEMIELBATORADO) y (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO y SECUNDARIO); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° EN SU ENVASE ORIGINAL.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los proyectos de rótulos primarios según GEDO N° IF-2019-40589246-APN-DERM#ANMAT, según GEDO N° IF-2019-40589144-APN-DERM#ANMAT, según GEDO N° IF-2019-405889887-APN-DERM#ANMAT, rótulos secundarios según GEDO N° IF-2019-40588878-APN-DERM#ANMAT, según GEDO N° IF-2019-40588791-APN-DERM#ANMAT, según GEDO N° IF-2019-40588682-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto según GEDO N° IF-2019-40589478-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según GEDO N° IF-2019-40589341-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 58.814, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 5°.- Inscríbase la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.03 18:50:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 18:51:09 -03:00



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos Recubiertos



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER ZANTERIB® 20 mg

TUTEUR
Cabozantinib 20 mg

Lote:
Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CÖTTIG
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO PRIMARIO (20 mg) Producto ZANTERIB EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:11:47 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:11:50 -03'00'



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos Recubiertos



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER ZANTERIB® 40 mg

TUTEUR
Cabozantinib 40 mg

Lote:
Vencimiento:



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTIG
APODERADO

Farm. ~~J. Ferrini~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO PRIMARIO (40 mg) Producto ZANTERIB ROTULO PRIMARIO (40 mg) EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:11:32 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:11:36 -03'00'



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos Recubiertos



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER ZANTERIB® 60 mg

TUTEUR
Cabozantinib 60 mg

Lote:
Vencimiento:


TUTEUR S.A.C.I.F.U.
JORGE L. CORTÉS
APODERADO


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.U.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO PRIMARIO (60 mg) Producto ZANTERIB EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:11:14 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:11:15 -03'00'



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimido recubierto



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE ZANTERIB® 20 mg

ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB®** contiene: Cabozantinib (como S-malato) 20 mg.
Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

ZANTERIB®, debe ser almacenado a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o
alternativamente en Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.


TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTINA
APODERADO

Farm. ~~Jorge L. Cortina~~ Ferrini
Co-Responsable Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO(20 mg) Producto ZANTERIB EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:10:59 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:11:00 -03'00'



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimido recubierto



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE ZANTERIB® 40 mg

ZANTERIB®
CABOZANTINIB 40 mg
Comprimido recubierto

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB®** contiene: Cabozantinib (como S-malato) 40 mg.
Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

ZANTERIB®, debe ser almacenado a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

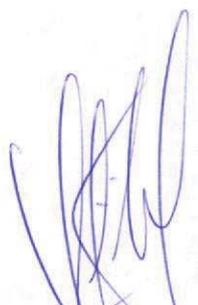
Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o, alternativamente en Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.


TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. COTTIG
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO(40 mg) Producto ZANTERIB EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT

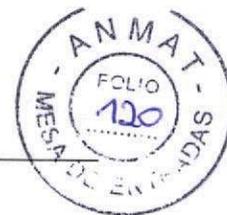
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:10:45 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:10:46 -03'00'



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimido recubierto



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE ZANTERIB® 60 mg

ZANTERIB®
CABOZANTINIB 60 mg
Comprimido recubierto

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB®** contiene: Cabozantinib (como S-malato) 60 mg.
Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

ZANTERIB®, debe ser almacenado a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o, alternativamente en Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.


TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTINA
APODERADO

Farm. Jorgetina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO(60 mg) Producto ZANTERIB EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:10:30 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:10:32 -03'00'

ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB® 20 mg** contiene: Cabozantinib (como (S)-malato) 20 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB® 40 mg** contiene: Cabozantinib (como (S)-malato) 40 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

Cada comprimido recubierto de **ZANTERIB® 60 mg** contiene: Cabozantinib (como S-malato) 60 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE26

INDICACIONES

ZANTERIB® está indicado para el tratamiento de pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado.

ZANTERIB® está indicado para el tratamiento de pacientes con Carcinoma Hepatocelular (CHC) previamente tratados con sorafenib.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Los ensayos bioquímicos y/o celulares *in vitro* han demostrado que Cabozantinib inhibe la actividad de la tirosina quinasa de MET, VEGFR-1, -2 y -3, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3 y TIE-2. Estos receptores de tirosina quinasa participan tanto en la función celular normal como en procesos patológicos como oncogénesis, metástasis, angiogénesis tumoral, resistencia a los medicamentos y mantenimiento del microambiente tumoral.

Farmacodinámica

La relación exposición-respuesta o seguridad para Cabozantinib es desconocida.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de Cabozantinib administrado por vía oral sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer de tiroides medular, administrado con una dosis de 140 mg. Se observó un aumento medio en QTcF de 10 a 15 ms a las 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cabozantinib. No se pudo establecer definitivamente la relación entre la concentración y el intervalo QTc. No se observaron cambios en la morfología de las ondas cardíacas o nuevos ritmos. Ningún paciente tratado con Cabozantinib en este estudio ni ningún paciente tratado con Cabozantinib en el estudio de CCR (a una dosis de 60 mg) tuvo un QTcF confirmado > 500 ms.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio 1: Cabozantinib en pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) que habían recibido al menos una terapia antiangiogénica previa

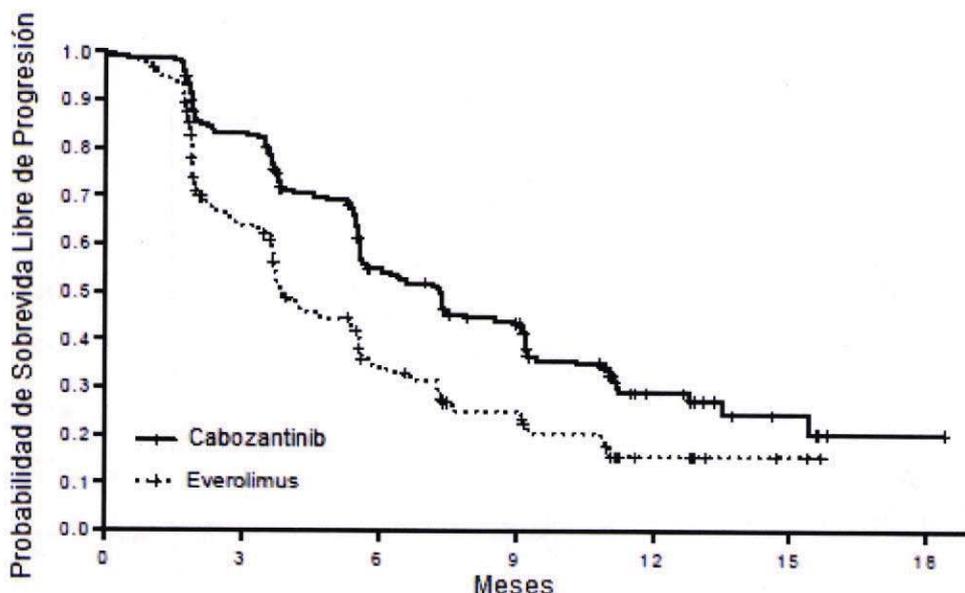
Fue un estudio aleatorizado (1:1), abierto, multicéntrico de Cabozantinib frente a everolimus realizado en pacientes con CCR avanzado que habían recibido al menos una terapia antiangiogénica previa. Los pacientes debían tener un *Karnofsky Performance Score* (KPS) $\geq 70\%$. Los pacientes fueron estratificados según el número de inhibidores de tirosina quinasa VEGFR previos (TKIs) y el grupo de riesgo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC).

Los pacientes (N=658) fueron aleatorizados para recibir Cabozantinib (N=330) administrado por vía oral a 60 mg al día o everolimus (N=328) administrado por vía oral a 10 mg al día. La mayoría de los pacientes eran varones (75%), con una edad promedio de 62 años. El 69% recibió solo un tratamiento antiangiogénico previo. Según los grupos de riesgo MSKCC, la distribución de los pacientes por pronóstico fue 46% bueno (sin factores de riesgo), 42% intermedio (un factor de riesgo) y 13% malo (2 o 3 factores de riesgo). El 54% de los pacientes tenían 3 o más órganos con enfermedad metastásica, incluidos pulmones (63%), ganglios linfáticos (62%), hígado (29%) y huesos (22%).

La principal medida de resultado de eficacia fue la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión radiológica independiente (BIRC) ciego entre los primeros 375 pacientes aleatorizados. Otros criterios de valoración de eficacia fueron la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) y la Sobrevida Global (SG) en la población con intención de tratar (ITT). Se realizaron evaluaciones tumorales cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y, a partir de entonces, cada 12 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. Los pacientes en ambos grupos que presentaron progresión de la enfermedad podían continuar el tratamiento según el criterio del investigador.

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas de SLP, SG y TRO para Cabozantinib en comparación con everolimus (Figuras 1 y 2, y Tablas 1 y 2).

Figura 1: Curva de Kaplan -Meier de Sobrevida Libre de Progresión en Estudio 1 (primeros 375 pacientes aleatorizados)



Número de sujetos en riesgo	0	3	6	9	12	15	18
Cabozantinib	187	152	92	68	20	6	2
Everolimus	188	99	46	29	10	2	0

Tabla 1: Sobrevida Libre de Progresión en Estudio 1 (primeros 375 pacientes aleatorizados)

Criterio de valoración	Cabozantinib N= 187	Everolimus N= 188
Mediana SLP (IC 95%), meses	7,4 (5,6- 9,1)	3,8 (3,7- 5,4)
Cociente de riesgo (IC 95%), valor p ²	0,58 (0,45- 0,74), p<0,0001	

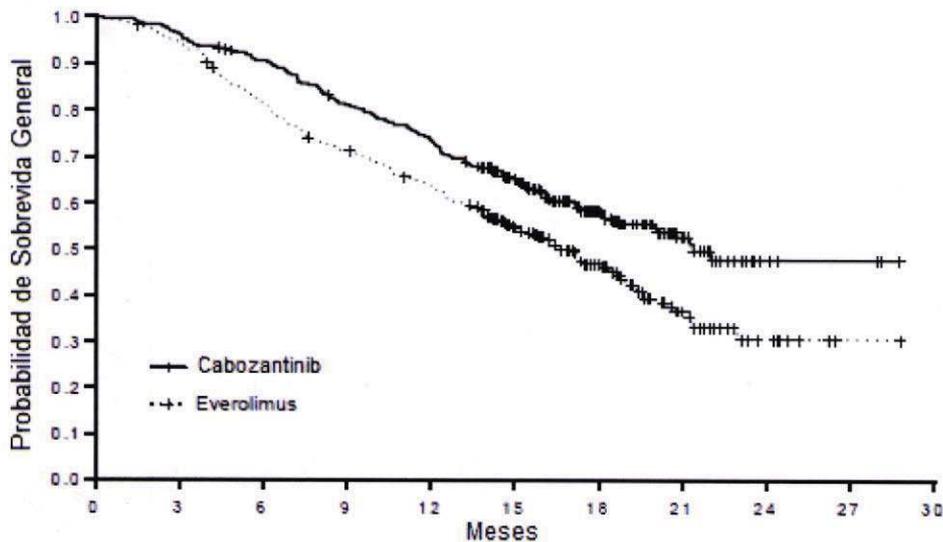
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 JORGE L. CORTI
 APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
 Página 101 de 618 - Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

¹prueba de rango logarítmico estratificada con tratamiento con TKI previo dirigido a VEGFR (1 frente a 2 o más) y criterios de pronóstico MSKCC para pacientes con CCR tratados previamente (0 frente a 1 frente a 2 o 3) como factores de estratificación (según datos de IVRS).

Figura 2: Curva de Kaplan -Meier de Sobrevida Global en Estudio 1 (ITT)



Número de sujetos en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cabozantinib	330	318	296	264	239	178	105	41	6	3	0
Everolimus	328	307	262	229	202	141	82	32	8	1	0

Tabla 2: Sobrevida Global y Tasa de Respuesta Objetiva en Estudio 1 (ITT)

Criterio de valoración	Cabozantinib N = 330	Everolimus N = 328
Mediana de SG (IC 95%), meses	21,4 (18,7- NE)	16,5 (14,7- 18,8)
Cociente de Riesgo (IC 95%), valor p ¹	0,66 (0,53- 0,83), p = 0,0003	
TRO confirmada (respuestas parciales solamente)(IC 95%)	17% (13- 22%)	3% (2- 6%)
valor p ²	p<0,0001	

¹ prueba de rango logarítmico estratificada con tratamiento con TKI previo dirigido a VEGFR (1 frente a 2 o más) y criterios de pronóstico MSKCC para pacientes con CCR tratados previamente (0 frente a 1 frente a 2 o 3) como factores de estratificación (según datos de IVRS).

² prueba de chi cuadrado

Estudio 2: Cabozantinib en pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) que no habían recibido tratamiento previo

Fue un estudio aleatorizado (1:1), abierto, multicéntrico de Cabozantinib frente a sunitinib realizado en pacientes con CCR avanzado que no habían recibido tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Cabozantinib (N=79) 60 mg por vía oral al día o sunitinib (N=78) 50 mg por vía oral al día (4 semanas de tratamiento seguidas de 2 de descanso) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes debían tener enfermedad de riesgo intermedio o pobre según las categorías de los grupos de riesgo de IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). Los pacientes fueron estratificados según el grupo de riesgo IMDC y la presencia de metástasis óseas (si/no).

La mayoría de los pacientes eran varones (78%), con una edad promedio de 63 años. La distribución según los grupos de riesgo IMDC fue 81% intermedia (1 o 2 factores de riesgo) y 19% pobre (≥ 3 factores de riesgo). El 36% de los pacientes tenían metástasis óseas y el 46% tenían ECOG 0, 41% ECOG 1 y 13% ECOG 2.

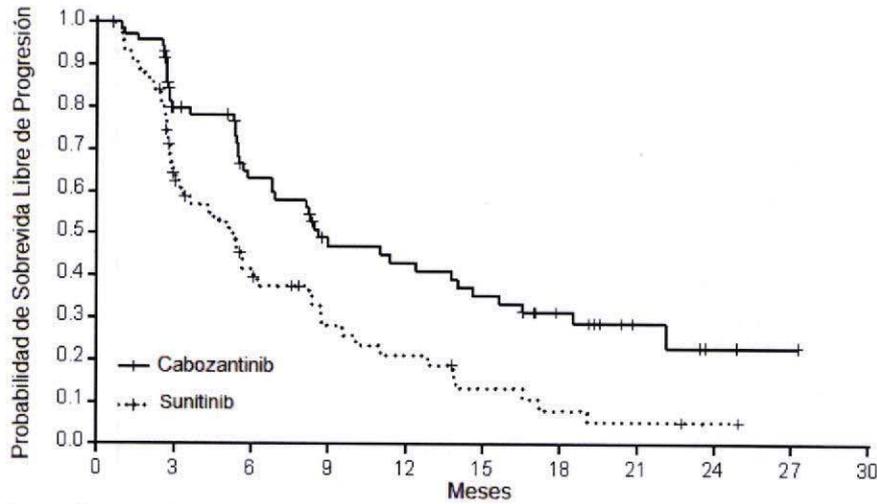
La principal medida de resultado de eficacia fue la SLP evaluada por un BIRC ciego retrospectivo (BIRC, por sus siglas en inglés).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTIÑO
APODERADO

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Cabozantinib demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en comparación con sunitinib (Figura 3 y Tabla 3). Los resultados de SG se presentan en la Figura 4 y la Tabla 3, los resultados de TRO se presentan en la Tabla 3.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Progresión en Estudio 2 (ITT)



Número de sujetos en riesgo											
Cabozantinib	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Tabla 3: Sobrevida Libre de Progresión, Sobrevida Global y Tasa de Respuesta Objetiva en Estudio 2 (ITT)

Criterio de valoración	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
Sobrevida Libre de Progresión¹		
Eventos, n(%)	43 (54)	49 (63)
Mediana de SLP (IC 95%),meses ¹	8,6 (6,8- 14,0)	5,3 (3,0- 8,2)
Cociente de riesgo ² (IC 95%), valor p ³	0,48 (0,31- 0,74), p=0,0008	
Sobrevida global		
Eventos, n (%)	43 (54)	47 (60)
Cociente de riesgo ^{2,4} (IC 95%)	0,80 (0,53- 1,21)	
TRO confirmada, respuestas parciales solamente (IC 95%)^{1,4}	20% (12,0- 30,8)	9% (3,7- 17,6)

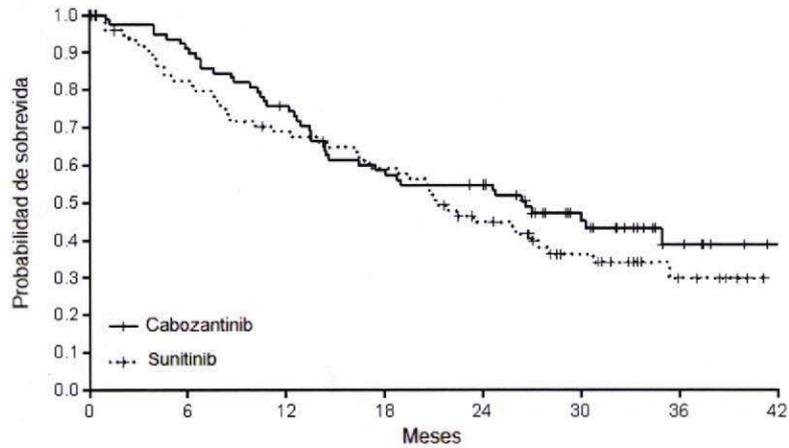
¹ evaluado por un comité de revisión radiológica independiente ciego retrospectivo (BIRC)
² estimado a partir del modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox con factores de estratificación del grupo de riesgos IMDC y la presencia de metástasis óseas y tratamiento como covariables
³ prueba de rango logarítmico estratificada bilateral con factores de estratificación del grupo de riesgos IMDC y la presencia de metástasis óseas
⁴ no se realizaron ajustes de multiplicidad para SG ni TRO

Figura 4: Curva de Kaplan -Meier de Sobrevida Global en Estudio 2 (ITT)

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 JORGE L. CÖTTING
 APODERADO

Farina Jorgelina Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT



Número de sujetos en riesgo

	0	6	12	18	24	30	36	42
Cabozantinib	79	71	58	45	41	23	8	2
Sunitinib	78	61	50	42	29	17	6	0

Estudio 3: Cabozantinib en pacientes con Carcinoma Hepatocelular (CHC) tratados previamente con sorafenib

Fue un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico que evaluó la eficacia de Cabozantinib en pacientes con CHC con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase A tratados previamente con sorafenib.

Los pacientes recibieron diariamente 60 mg de Cabozantinib por vía oral una vez al día o placebo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue determinada por la etiología de la enfermedad (virus de hepatitis B [VHB] con o sin virus de hepatitis C [VHC] vs. VHC [sin VHB] vs otra [sin VHB y VHC]), la región geográfica (Asia vs otras regiones), diseminación extrahepática de la enfermedad y/o invasión macrovascular (si vs. no). La principal medida de resultado de eficacia fue la SG. Otras medidas de resultado fueron SLP y TRO según criterios RECIST 1.1. La evaluación tumoral fue realizada cada 8 semanas.

Se evaluaron aleatoriamente un total de 707 pacientes, de los cuales 470 fueron tratados con Cabozantinib y 237 con placebo. La edad media fue 64 años (rango: 22-86 años), 82% eran hombres, 56% blancos y 34% asiáticos. 53% de los pacientes tenían ECOG basal 0 y 47% ECOG basal 1. La etiología de CHC fue atribuida a VHB en 38% de los pacientes, a VHC en el 21% y a otra causa diferente a VHB y VHC en el 40%. La invasión vascular macroscópica o diseminación extrahepática del tumor estuvo presente en 78% de los pacientes y el 41% tuvieron niveles de alfa-fetoproteína (AFP) \geq 400 mcg/l. Todos fueron tratados previamente con sorafenib y el 27% recibió dos regímenes terapéuticos previos.

Los resultados de eficacia se resumen en **Tabla 4**, **Figura 5** y **Figura 6**.

Tabla 4: Resultados de eficacia en Estudio 3

Criterio de valoración	Cabozantinib N=470	Placebo N=237
Sobrevida global (SG)		
Número de muertes, n (%)	317 (67)	167 (70)
SG mediana en meses (IC 95%)	10,2 (9,1- 12,0)	8,0 (6,8- 9,4)
Cociente de riesgo (IC 95%) ¹	0,76 (0,63- 0,92)	
Valor p ²	p=0,0049 ³	
Sobrevida Libre de Progresión (SLP)		
Número de eventos, n (%)	349 (74)	205 (86)
Enfermedad progresiva	284 (60)	186 (78)
Muertes	65 (14)	19 (8)
SLP mediana en meses (IC 95%)	5,2 (4,0- 5,5)	1,9 (1,9- 1,9)
Cociente de riesgo (IC 95%) ¹	0,44 (0,36- 0,52)	
Valor p ²	p<0,0001	

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTI
APODERADO

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
TRO confirmadas (sólo respuestas parciales) (IC 95%) ³	4% (2,3- 6,0)	0,4% (0,0- 0,3)
Valor p ⁴	p=0,0086	

IC, Intervalo de confianza

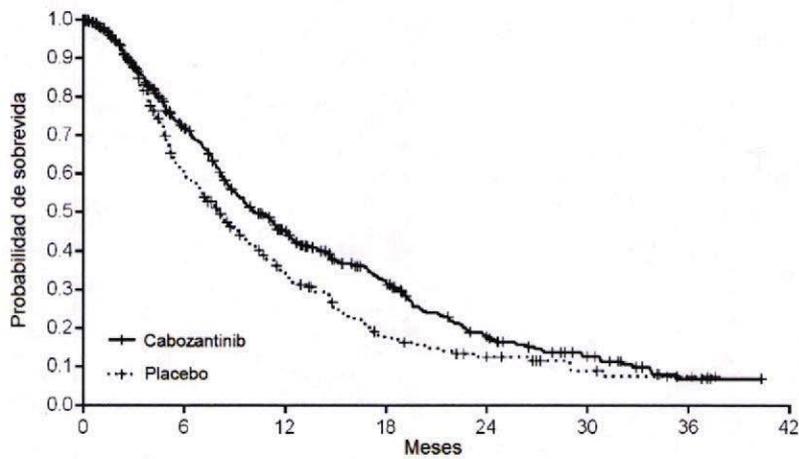
¹ estimado a partir del modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

² prueba de rango logarítmico estratificada por la etiología de la enfermedad (VHB [con o sin VHC], VHC [sin VHB] u otro, región geográfica (Asia vs otras regiones), y la presencia de diseminación extrahepática de la enfermedad y/o invasión macrovascular (si, no) como factores estratificados (por datos IVRS).

³ nivel de significancia= 0,021 para 78% de la información (484 muertes) basado en el método O'Brien Fleming

⁴ prueba exacta de Fisher

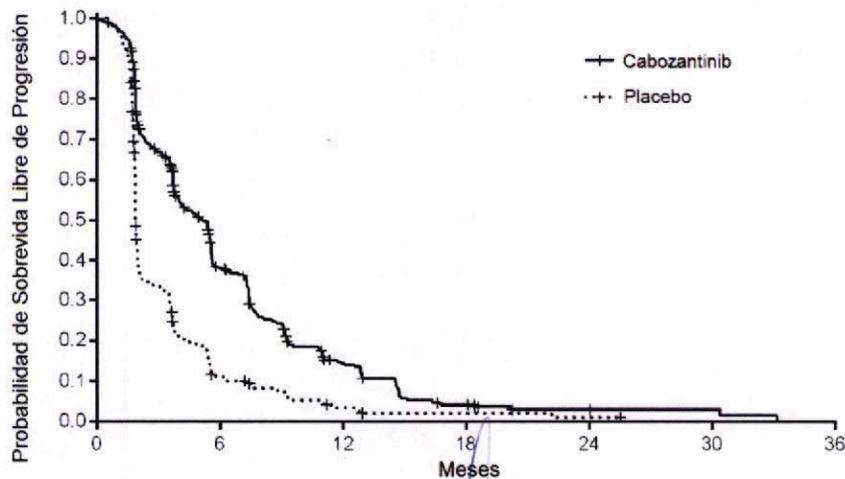
Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global en Estudio 3



Número de sujetos en riesgo

Cabozantinib	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

Figura 6: Curva de Kaplan -Meier de Sobrevida Libre de Progresión en Estudio 3



Número de sujetos en riesgo

Cabozantinib	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 JORGE L. CORTIG
 APODERADO

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

Farm. *Jorgelina Ferrini*
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARMACOCINÉTICA

Las dosis diarias repetidas de 140 mg de Cabozantinib durante 19 días derivaron en 4 a 5 veces la acumulación media de Cabozantinib (en función del área bajo la curva [AUC]) en comparación con una dosis única; el equilibrio se alcanzó el día 15.

Absorción

Después de la administración oral de Cabozantinib, la mediana de tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{máx}$) fue aproximadamente 3 a 4 horas después de la dosis.

Después de una dosis única de 140 mg, se observó un aumento del 19% en la $C_{máx}$ de la formulación en comprimidos en comparación con la formulación en cápsulas. Se observó una diferencia inferior al 10% en el AUC entre las formulaciones de Cabozantinib en comprimidos y en cápsulas (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Los valores de $C_{máx}$ y AUC de Cabozantinib aumentaron un 41% y un 57%, respectivamente, después de una comida rica en grasas, en comparación con el estado en ayuno, en pacientes sanos a los que se les administró una dosis oral única de 140 mg de una formulación de Cabozantinib en cápsulas en investigación.

Distribución

El volumen de distribución oral (V_z/F) de Cabozantinib es aproximadamente 319 l. Cabozantinib presenta alta unión a proteínas en plasma humano ($\geq 99,7\%$).

Metabolismo

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4 *in vitro*.

Eliminación

La vida media terminal prevista es de aproximadamente 99 horas y el *clearance* (Cl/F) en estado de equilibrio se estima en 2,2 l/h.

Excreción

Aproximadamente el 81% de la radioactividad total administrada se recuperó en un período de recolección de 48 horas después de una única dosis de 140 mg en pacientes sanos de una formulación de ^{14}C -Cabozantinib en investigación. Aproximadamente 54% se recuperó en las heces y 27% en la orina. Cabozantinib inalterado representó 43% de la radioactividad total en las heces y no fue detectable en orina después de un periodo de recolección de 72 horas.

Poblaciones especiales

Las siguientes características de los pacientes no mostraron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Cabozantinib: edad (32 a 86 años), sexo, raza (blancos y no blancos) o insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] ≥ 30 ml/min/1,73 m² estimada según MDRD). Se desconoce la farmacocinética de Cabozantinib en pacientes con insuficiencia renal peor que moderada (eGFR < 29 ml/min/1,73 m²) estimada según la ecuación de MDRD o insuficiencia renal que requiere diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición a Cabozantinib (AUC_{0-inf}) aumentó un 81% y un 63%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B). No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Población pediátrica

La farmacocinética de Cabozantinib no ha sido estudiada en la población pediátrica.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de CYP3A4 en relación con Cabozantinib

La administración de un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol (400 mg al día durante 27 días) a pacientes sanos aumentó la exposición plasmática de una dosis única de Cabozantinib (AUC_{0-inf}) en un 38%.

Inductores de CYP3A4 en relación con Cabozantinib

La administración de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina (600 mg al día durante 31 días) a pacientes sanos disminuyó la exposición plasmática de una dosis única de Cabozantinib (AUC_{0-inf}) en un 77%.

Sustratos de CYP2C8 en relación con Cabozantinib

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la exposición plasmática (C_{\max} y AUC) de dosis única de rosiglitazona (un sustrato de CYP2C8) cuando se administró concomitantemente con Cabozantinib en concentraciones plasmáticas en equilibrio (≥ 100 mg/día una vez al día durante un mínimo de 21 días) en pacientes con tumores sólidos.

Agentes modificadores del pH gástrico en relación con Cabozantinib

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en el AUC de Cabozantinib después de la administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones, esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días), con una dosis única de 100 mg de Cabozantinib a voluntarios sanos.

Estudios in vitro

Vías metabólicas

La inhibición de CYP3A4 redujo la formación del metabolito oxidativo en más de 80%. La inhibición de CYP2C9 tuvo un efecto mínimo en la formación del metabolito de Cabozantinib (es decir, una reducción $<20\%$). La inhibición de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 no tuvo ningún efecto en la formación del metabolito de Cabozantinib.

Aunque Cabozantinib es un inhibidor de CYP2C8 *in vitro*, un estudio clínico de esta posible interacción concluyó que el uso concurrente no produjo efecto clínicamente significativo en la exposición al sustrato de CYP2C8. En virtud de este hallazgo, otros sustratos menos sensibles de las vías afectadas por Cabozantinib *in vitro* (es decir, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) no fueron evaluados en estudios clínicos, porque, aunque no es posible descartar un efecto de exposición clínicamente significativo, es poco probable. Cabozantinib no inhibe las isoenzimas de CYP1A2 ni CYP2D6 *in vitro*.

Cabozantinib es un inductor del ARNm de CYP1A1; sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Cabozantinib no induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4.

Sistemas transportadores del medicamento

Cabozantinib es un inhibidor, pero no un sustrato, de las actividades de transporte de P-gp y tiene el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos coadministrados de P-gp. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Cabozantinib es un sustrato de MRP2 *in vitro*, y los inhibidores de MRP2 tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de Cabozantinib. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria recomendada de ZANTERIB® es 60 mg.

No reemplace los comprimidos de ZANTERIB® por las cápsulas de Cabozantinib.

En pacientes con CCR avanzado el tratamiento debe continuar hasta que el paciente ya no experimente beneficio clínico o presente toxicidad inaceptable.

En pacientes con CHC el tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o presentar toxicidad inaceptable.

Ajuste de dosis

En pacientes sometidos a cirugía

El tratamiento con ZANTERIB® debe suspenderse al menos 28 días antes de una cirugía programada, incluyendo cirugía odontológica (ver **ADVERTENCIAS**).

Según las reacciones adversas

El tratamiento de las reacciones adversas grado ≤ 3 puede requerir modificaciones de dosis y/o cuidados de sostén. Si se requiere una reducción de la dosis, se recomienda una disminución de 20 mg de la dosis previamente administrada. Si la reacción adversa grado ≤ 3 es intolerable, se debe interrumpir el tratamiento con ZANTERIB®. Ante la presencia de reacciones adversas NCI CTCAE grado 4, se debe interrumpir el tratamiento con ZANTERIB®.

Si la dosis fue suspendida, luego de la resolución/mejora (es decir, regreso al valor basal o resolución a grado 1) de una reacción adversa, se debe reducir la dosis de la siguiente manera:

- Si previamente recibía una dosis diaria de 60 mg, reanudar el tratamiento con una dosis diaria de 40 mg.

- Si previamente recibía una dosis diaria de 40 mg, reanudar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg.
- Si previamente recibía una dosis diaria de 20 mg, reanudar el tratamiento con una dosis de 20 mg si es tolerable; de lo contrario, interrumpir **ZANTERIB®**.

El tratamiento con **ZANTERIB®** se debe interrumpir de manera permanente en cualquiera de los siguientes casos:

- Desarrollo de fístula inmanejable o perforación gastrointestinal.
- Hemorragia grave.
- Evento tromboembólico arterial (por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral)
- Crisis hipertensiva o hipertensión grave a pesar de tratamiento médico óptimo
- Síndrome nefrótico
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En pacientes que reciben de forma concomitante un inhibidor potente de CYP3A4

La dosis diaria de **ZANTERIB®** se debe reducir en 20 mg (por ejemplo, de 60 mg a 40 mg diarios o de 40 mg a 20 mg diarios). La dosis utilizada antes de comenzar con el inhibidor de CYP3A4 se debe reanudar 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor potente.

En pacientes que reciben de forma concomitante un inductor potente de CYP3A4

La dosis diaria de **ZANTERIB®** se debe incrementar en 20 mg (por ejemplo, de 60 mg a 80 mg diarios o de 40 mg a 60 mg diarios) según se tolere. La dosis utilizada antes de comenzar con el inductor CYP3A4 se debe reanudar 2 a 3 días después de la interrupción del inductor potente. La dosis diaria de **ZANTERIB®** no debe exceder los 80 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática

La dosis inicial de **ZANTERIB®** se debe reducir a una única dosis diaria de 40 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). No se recomienda **ZANTERIB®** en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Modo de administración

Trague los comprimidos de **ZANTERIB®** enteros. No triture los comprimidos de **ZANTERIB®**. No administre **ZANTERIB®** con alimentos. Los pacientes no deben ingerir ningún alimento durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar **ZANTERIB®**. Los pacientes no deben ingerir alimentos (por ejemplo, pomelo o jugo de pomelo) o suplementos nutricionales que inhiben el citocromo P450 durante el tratamiento con **ZANTERIB®**. Los pacientes no deben tomar una dosis olvidada dentro de las 12 horas de la siguiente dosis.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Hemorragia

Se han producido hemorragias graves y mortales con el uso de Cabozantinib. En dos estudios de CCR, la incidencia de eventos hemorrágicos grado ≥ 3 a 5 fue del 5% en pacientes tratados con Cabozantinib.

El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir ante eventos hemorrágicos grado 3 a 4. Cabozantinib no se debe administrar a pacientes con antecedentes hemorrágicos incluyendo hemoptisis, hematemesis o melena.

Fístulas y perforaciones gastrointestinales

En estudios de CCR se informaron fístulas, incluyendo casos mortales, en el 1% de los pacientes tratados con Cabozantinib. En estudios de CCR se informaron perforaciones gastrointestinales, incluyendo casos mortales, en 1% de los pacientes tratados con Cabozantinib.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de fístulas y perforaciones, incluyendo abscesos y sepsis. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten una fístula que no se puede tratar adecuadamente o una perforación gastrointestinal.

Eventos trombóticos

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTI
APODERADO

El tratamiento con Cabozantinib produce una mayor incidencia de eventos trombóticos. En estudios de CCR, se produjeron tromboembolia venosa en 7% (incluido 4% de embolia pulmonar) y tromboembolia arterial en 2% de los pacientes tratados con Cabozantinib. Se produjeron eventos trombóticos mortales con el tratamiento de Cabozantinib.

El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollan un infarto agudo de miocardio o cualquier otra complicación tromboembólica arterial o venosa que requiera asistencia médica.

Hipertensión y crisis hipertensiva

El tratamiento con Cabozantinib produce una mayor incidencia de hipertensión emergente del tratamiento, incluida crisis hipertensiva. En estudios de CCR se reportó hipertensión en 36% (17% grado 3 y <1% grado 4) de los pacientes tratados con Cabozantinib. Se debe monitorear la presión arterial antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con Cabozantinib.

El tratamiento con Cabozantinib se debe suspender en el caso de hipertensión que no se puede controlar adecuadamente con tratamiento médico. Una vez controlada, el tratamiento con Cabozantinib se debe reanudar a una dosis reducida. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir si existe evidencia de crisis hipertensiva o hipertensión grave a pesar de tratamiento médico óptimo.

Diarrea

Se produjo diarrea en el 63% de los pacientes tratados con Cabozantinib. El 11% de los pacientes tratados con Cabozantinib presentaron diarrea grado 3.

El tratamiento con Cabozantinib se debe suspender en pacientes que desarrollen diarrea grado 2 intolerable o diarrea grado 3 o 4 que no se puede controlar con tratamientos antidiarreicos estándares hasta que mejoren a grado 1; y reanudar el tratamiento con Cabozantinib a una dosis reducida.

Eritrodisestesia palmoplantar

Se produjo Eritrodisestesia palmoplantar (EPP) en el 44% de los pacientes tratados con Cabozantinib. El 13% de los pacientes tratados con Cabozantinib presentó EPP grado 3. El tratamiento con Cabozantinib se debe suspender en pacientes que desarrollen EPP grado 2 intolerable o EPP grado 3 hasta que mejoren a grado 1; y reanudar el tratamiento con Cabozantinib a una dosis reducida.

Proteinuria

Se observó proteinuria en 7% de los pacientes tratados con Cabozantinib. Se deben monitorear las proteínas en orina regularmente durante el tratamiento con Cabozantinib. Se debe discontinuar Cabozantinib en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

La ONM se observó en <1% de los pacientes tratados con Cabozantinib. Esta puede manifestarse como dolor maxilar, osteomielitis, osteítis, erosión ósea, infección dental o periodontal, dolor dental, erosión o ulceración gingival, dolor maxilar persistente, cicatrización bucal lenta o dolor luego de cirugía odontológica. Se debe consultar al odontólogo previamente al inicio de tratamiento con Cabozantinib o periódicamente durante el mismo. Se debe indicar a los pacientes que mantengan buena higiene bucal. Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con Cabozantinib al menos 28 días previos a una cirugía o procedimiento odontológico invasivo. Ante el desarrollo de ONM, se debe interrumpir el tratamiento con Cabozantinib hasta su completa resolución.

Problemas de cicatrización

Se han reportado problemas de cicatrización durante el tratamiento con Cabozantinib. Se debe interrumpir el tratamiento con Cabozantinib al menos 28 días previos a una cirugía y reiniciarlo luego del procedimiento acorde al criterio clínico de cicatrización adecuada.

Se debe interrumpir el tratamiento con Cabozantinib en pacientes con dehiscencia o problemas de cicatrización que requieren asistencia médica.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

En estudios con Cabozantinib se han observado casos de SLPR, un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado mediante hallazgo característico en resonancia magnética. Se debe realizar una evaluación para detectar SLPR en cualquier paciente que presente convulsiones, dolor de cabeza

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen SLPR.

Excipientes

Los comprimidos de **ZANTERIB®** contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

Tabla 5. Interacciones medicamentosas clínicamente significativas que incluyen medicamentos que afectan a Cabozantinib

Inhibidores potentes de CYP3A4	
Implicancias clínicas	<ul style="list-style-type: none"> • El uso concomitante de Cabozantinib con un inhibidor potente de CYP3A4 aumentó la exposición de Cabozantinib en comparación con el uso de Cabozantinib solo. • El aumento de la exposición a Cabozantinib puede aumentar el riesgo de toxicidad relacionada con la exposición.
Prevención o control	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el uso concomitante de Cabozantinib con inhibidores potentes de CYP3A4. • Reducir la dosis de Cabozantinib si no se puede evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4
Ejemplos	Boceprevir, claritromicina, conivaptan, jugo de pomelo ^a , indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol
Inductores potentes de CYP3A4	
Implicancias clínicas	<ul style="list-style-type: none"> • El uso concomitante de Cabozantinib con un inductor potente de CYP3A4 disminuyó la exposición de Cabozantinib en comparación con el uso de Cabozantinib solo. • La disminución de la exposición a Cabozantinib puede reducir la eficacia.
Prevención o control	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el uso concomitante de Cabozantinib con inductores potentes de CYP3A4. • Aumentar la dosis de Cabozantinib si no se puede evitar el uso concomitante con inductores potentes de CYP3A4.
Ejemplos	Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifabutina, rifapentina y Hierba de San Juan ^b .

^a El efecto del jugo de pomelo varía ampliamente entre las marcas comerciales y depende de la concentración, la dosis y la preparación. Los estudios han demostrado que se puede clasificar como un "inhibidor potente de CYP3A" cuando se usa una preparación específica (por ejemplo, dosis alta, doble concentración) o como un "inhibidor moderado de CYP3A" cuando se usa otra preparación (por ejemplo, dosis baja, concentración única).

^b El efecto de la hierba de San Juan varía ampliamente y depende de la preparación.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

En base a los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, Cabozantinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado con el medicamento. En estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo animal, la administración de Cabozantinib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis provocó letalidad embrionofetal y anomalías estructurales a exposiciones inferiores a las que se producen clínicamente a la dosis recomendada. Se debe advertir a las mujeres embarazadas o a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Las

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTIÑO
APODERADO

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Administradora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

mujeres con capacidad reproductiva deben realizarse un test de embarazo previo al tratamiento con Cabozantinib.

Anticoncepción

Se debe recomendar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Cabozantinib y durante 4 meses después de la última dosis.

Lactancia

No hay información sobre la presencia de Cabozantinib o sus metabolitos en la leche materna, o sus efectos en el bebé lactante o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves de Cabozantinib en un bebé lactante, se debe recomendar a las mujeres que amamantan, que no lo hagan durante el tratamiento con Cabozantinib y durante 4 meses después de la última dosis.

Fertilidad

Según los hallazgos en animales, Cabozantinib puede afectar la fertilidad en hombres y mujeres con capacidad reproductiva.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Cabozantinib no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Población de edad avanzada

En estudios de CCR (Estudio 1 y Estudio 2), el 41% de los 409 pacientes tratados con Cabozantinib tenían 65 años o más, y el 8% 75 años o más. Las reacciones adversas grados 3 o 4 se produjeron en 73% de los pacientes de 65 años o más, y en 76% de los de 75 años o más.

En el estudio de CHC (Estudio 3), el 49% de los pacientes tratados con Cabozantinib tenían 65 años o más, y el 15% 75 años o más.

No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad más avanzada y jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Una mayor exposición a Cabozantinib ha sido observada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se debe reducir la dosis de Cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). ~~No se recomienda~~ Se debe evitar el uso de Cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ya que no se ha estudiado en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Datos preclínicos

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

El potencial carcinogénico de Cabozantinib ha sido evaluado en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. En el estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la administración oral una vez al día de Cabozantinib produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitoma maligno/complejo maligno en combinación con feocromocitoma benigno o en feocromocitoma benigno solo en ratas macho con una dosis de 1 mg/kg (aproximadamente 5 veces la exposición humana por AUC a la dosis recomendada de 60 mg). Cabozantinib no fue carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos rasH2 a una exposición ligeramente superior a la exposición terapéutica prevista en humanos.

Cabozantinib no fue mutágeno *in vitro* en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo citogenético *in vitro* con linfocitos humanos ni en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Sobre la base de los hallazgos no clínicos, el tratamiento con Cabozantinib puede afectar la fertilidad masculina y femenina. En un estudio de fertilidad en el que se administró Cabozantinib a ratas macho y hembra a dosis de 1; 2,5 y 5 mg/kg/día, la fertilidad en los machos se vio comprometida significativamente a dosis iguales o superiores a 2,5 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada), con una disminución en los recuentos de espermatozoides y

los pesos de los órganos reproductores. En las hembras, la fertilidad se redujo significativamente a dosis iguales o superiores a 1 mg/kg/día (5 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada), con una disminución significativa en la cantidad de embriones vivos y un aumento significativo en las pérdidas pre y posimplantación.

Las observaciones de los efectos sobre los tejidos del aparato reproductivo en estudios de toxicidad generales respaldaron los efectos observados en el estudio específico de fertilidad e incluyeron hipoespermia y ausencia de cuerpos lúteos en perros machos y hembras en un estudio de dosis repetidas de 6 meses con AUC de aproximadamente 0,5 veces (machos) y < 0,1 veces (hembras) de las previstas en humanos a la dosis recomendada. Además, las ratas hembra a las que se administraron 5 mg/kg/día durante 14 días (aproximadamente 9 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada) presentaron necrosis ovárica.

Toxicidad embriofetal

La administración de Cabozantinib a animales preñadas durante la organogénesis provocó mortalidad embrionaria a exposiciones inferiores a las que ocurrieron clínicamente a la dosis recomendada, y una mayor incidencia de variaciones esqueléticas en ratas y variaciones viscerales y malformaciones en conejos.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas preñadas, la administración oral diaria de Cabozantinib durante la organogénesis causó una mayor mortalidad embriofetal en comparación con los controles a una dosis de 0,03 mg/kg (aproximadamente 0,12 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada). Los hallazgos incluyeron retardo en la osificación y variaciones esqueléticas a una dosis de 0,01 mg/kg/día (aproximadamente 0,04 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada). En conejas preñadas, la administración oral diaria de Cabozantinib durante la organogénesis derivó en hallazgos de variaciones y malformaciones viscerales que incluyeron bazo de menor tamaño y falta de lóbulo pulmonar a 3 mg/kg (aproximadamente 1,1 veces el AUC en humanos a la dosis recomendada).

En un estudio pre y posnatal en ratas, Cabozantinib fue administrado por vía oral desde el día 10 de gestación hasta el día 20 posnatal. Cabozantinib no produjo toxicidad materna adversa ni afectó el embarazo, el parto o la lactancia de ratas hembra; y no afectó la supervivencia, crecimiento o desarrollo posnatal de las crías a dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (0,05 veces la dosis clínica máxima recomendada).

Datos de animales jóvenes

Se administró Cabozantinib a ratas jóvenes una vez al día a dosis de 1 o 2 mg/kg/día desde el día 12 posnatal (comparable con menos de 2 años en humanos) hasta el día 35 o 70 posnatal. Las mortalidades se produjeron en dosis iguales y superiores a 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,16 veces la dosis clínica de 60 mg/día según el área de superficie corporal). Se observó hipoactividad en ambas dosis ensayadas el día 22 posnatal. Los órganos diana fueron generalmente similares a los observados en animales adultos, se produjeron en ambas dosis e incluyeron el riñón (nefropatía, glomerulonefritis), órganos reproductivos, tracto gastrointestinal (dilatación quística e hiperplasia en las glándulas de Brunner e inflamación del duodeno, hiperplasia epitelial de colon y ciego), médula ósea (hipocelularidad y depleción linfoide) e hígado. Las anomalías dentales y el blanqueamiento, así como los efectos en los huesos, incluyendo la reducción del contenido y la densidad mineral ósea, hipertrofia de la fisis y la disminución del contenido óseo cortical también se produjeron con todos los niveles de dosis. La recuperación no ha sido evaluada en el nivel de dosis de 2 mg/kg (aproximadamente 0,32 veces la dosis clínica de 60 mg según el área de superficie corporal) debido a niveles de mortalidad elevados. En el nivel de dosis baja, los efectos sobre los parámetros óseos se resolvieron de forma parcial, no obstante, persistieron los efectos en el riñón y el epidídimo/testículos después de la finalización del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. ...
APODERADO

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Estudio 1: Cabozantinib en pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) que habían recibido al menos una terapia antiangiogénica previa

La seguridad de Cabozantinib fue evaluada en un ensayo aleatorizado, abierto, en el que 331 pacientes con CCR avanzado recibieron 60 mg de Cabozantinib y 322 10 mg de everolimus administrados una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes en ambos grupos que tuvieron progresión de la enfermedad pudieron continuar con el tratamiento a criterio del investigador. La duración media del tratamiento fue 7,6 meses (rango 0,3-20,5) para los pacientes que recibieron Cabozantinib y 4,4 meses (rango 0,21-18,9) para los que recibieron everolimus.

Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 25\%$ de los pacientes tratados con Cabozantinib incluyeron, en orden decreciente de frecuencia: diarrea, fatiga, náuseas, disminución del apetito, eritrodisestesia palmoplantar (EPP), hipertensión, vómitos, pérdida de peso y constipación. Las reacciones adversas grados 3-4 y las anomalías de laboratorio que se produjeron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron hipertensión, diarrea, fatiga, EPP, hiponatremia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, disminución de linfocitos, anemia, hipopotasemia y aumento de gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

La dosis se redujo en el 60% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en el 24% de los que recibieron everolimus. El 20% de los pacientes recibió 20 mg de Cabozantinib como su dosis más baja. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis en pacientes tratados con Cabozantinib fueron: diarrea, EPP, fatiga e hipertensión. Las reacciones adversas llevaron a la suspensión del tratamiento del estudio en 70% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en 59% de los que recibieron everolimus. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio en 10% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en 10% de los que recibieron everolimus. Las reacciones adversas más frecuentes que produjeron la interrupción permanente en los pacientes tratados con Cabozantinib fueron disminución del apetito (2%) y fatiga (1%).

Tabla 6. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron Cabozantinib en el Estudio 1

Reacción adversa	Cabozantinib (n= 331) ¹		Everolimus (n= 322)	
	Todos los grados ²	Grados 3-4	Todos los grados ²	Grados 3-4
Porcentaje (%) de pacientes				
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	74	11	28	2
Náuseas	50	4	28	< 1
Vómitos	32	2	14	< 1
Estomatitis	22	2	24	2
Constipación	25	< 1	19	< 1
Dolor abdominal ³	23	4	13	2
Dispepsia	12	< 1	5	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración				
Fatiga	56	9	47	7
Inflamación de la mucosa	19	< 1	23	3
Astenia	19	4	16	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	46	3	34	< 1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Eritrodisestesia palmoplantar	42	8	6	< 1
Erupción ⁴	23	< 1	43	< 1
Piel seca	11			

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. COSTA
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Trastornos vasculares				
Hipertensión ⁵	39	16	8	3
Investigaciones				
Pérdida de peso	31	2	12	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	9	0
Dolor de cabeza	11	< 1	12	< 1
Mareos	11	0	7	0
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo	21	0	< 1	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disfonía	20	< 1	4	0
Disnea	19	3	29	4
Tos	18	< 1	33	< 1
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia	17	5	38	16
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades	14	1	8	< 1
Espasmos musculares	13	0	5	0
Artralgia	11	< 1	14	1
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	12	2	9	< 1

¹ Un paciente aleatorizado a recibir everolimus recibió Cabozantinib.

² Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

³ Incluye los siguientes términos preferidos: dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.

⁴ Incluye los siguientes términos preferidos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustulosa, erupción vesicular, erupción genital, erupción intermitente en la pierna, erupción en el escroto y el pene, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme.

⁵ Incluye los siguientes términos preferidos: hipertensión, aumento de la presión arterial, crisis hipertensiva, fluctuación de la presión arterial.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes (todos los grados) que se reportaron en < 10 % de los pacientes tratados con Cabozantinib incluyeron: complicaciones de la herida (2%), convulsiones (< 1%), pancreatitis (< 1%), osteonecrosis mandibular (< 1%) y hepatitis colestática (< 1%).

Tabla 7: Anomalías de laboratorio que ocurrieron en ≥ 25 % de los pacientes que recibieron Cabozantinib en el Estudio 1

Prueba	Cabozantinib (n= 331)		Everolimus (n= 322)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Porcentaje (%) de pacientes				
Bioquímica				
Aumento de AST	74	3	40	< 1
Aumento de ALT	68	3	32	< 1
Aumento de creatinina	58	< 1	71	0
Aumento de triglicéridos	53	4	73	13
Hipofosfatemia	48	8	36	5
Hiper glucemia	37	2	59	8
Hipoalbuminemia	36	2	28	< 1
Aumento de FAL	35	2	29	1

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. COVATIG
APODERADO

IF 2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

Hipomagnesemia	31	7	4	< 1
Hiponatremia	30	8	26	6
Aumento de la GGT	27	5	43	9
Hematología				
Disminución de glóbulos blancos	35	< 1	31	< 1
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	31	2	17	< 1
Disminución de hemoglobina	31	4	71	17
Disminución de linfocitos	25	7	39	12
Disminución de plaquetas	25	< 1	27	< 1

FAL=fosfatasa alcalina; ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa, GGT=gamma glutamil transferasa.

Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

Estudio 2: Cabozantinib en pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) que no habían recibido tratamiento previo

La seguridad de Cabozantinib ha sido evaluada en un estudio aleatorizado, abierto, en pacientes con CCR avanzado, en el que 78 recibieron 60 mg de Cabozantinib una vez al día y 72 50 mg de sunitinib administrados una vez al día (4 semanas en tratamiento seguidas de 2 sin tratamiento), hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento fue 6,5 meses (rango 0,2-28,7) para los pacientes que recibieron Cabozantinib y 3,1 meses (rango 0,2-25,5) para los que recibieron sunitinib.

Dentro de los 30 días de tratamiento, se produjeron 4 muertes en pacientes tratados con Cabozantinib y 6 en los tratados con sunitinib. De los 4 pacientes tratados con Cabozantinib, 2 murieron debido a perforación gastrointestinal; uno presentó insuficiencia renal aguda y otro murió debido al deterioro clínico. Todas las reacciones adversas grados 3 o 4 se recopilaron de toda la población de seguridad. Las reacciones adversas grados 3 o 4 más frecuentes ($\geq 5\%$) en pacientes tratados con Cabozantinib fueron hipertensión, diarrea, hiponatremia, hipofosfatemia, EPP, fatiga, aumento de ALT, disminución del apetito, estomatitis, dolor, hipotensión y síncope.

La mediana de la dosis diaria promedio fue 50,3 mg para Cabozantinib y 44,7 mg para sunitinib (excluyendo los días programados de sunitinib sin administración de dosis). La dosis se redujo en 46% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en 35% de los que recibieron sunitinib. La dosis fue suspendida en 73 % de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en 71 % de los que recibieron sunitinib. Según la disposición de los pacientes, 21% de los que recibieron Cabozantinib y 22% de los que recibieron sunitinib interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa.

Tabla 8: Reacciones adversas grados 3-4 que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron Cabozantinib en el Estudio 2

	Cabozantinib (n= 78)	Sunitinib (n= 72)
	Grados 3 - 4 ¹	Grados 3 - 4 ¹
	Porcentaje (%) de pacientes	
Pacientes con cualquier reacción adversa grados 3 - 4	68	65
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	10	11
Estomatitis	5	6
Náuseas	3	4
Vómitos	1	3
Constipación	1	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga	6	17
Dolor	5	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

Hiponatremia ²	9	8
Hipofosfatemia ²	9	7
Disminución del apetito	5	1
Deshidratación	4	1
Hipocalcemia ²	3	0
Hipomagnesemia ²	3	0
Hipercalemia ²	1	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Eritrodisestesia palmoplantar	8	4
Úlcera cutánea	3	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión ³	28	21
Hipotensión	5	1
Angiopatia	1	1
Investigaciones		
Aumento de ALT ²	5	0
Pérdida de peso	4	0
Aumento de AST ²	3	3
Aumento de creatinina en sangre ²	3	3
Disminución del recuento de linfocitos ²	1	6
Disminución del recuento de plaquetas ²	1	11
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Disnea	1	6
Disfonía	1	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	1	3
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	4	0
Estado de confusión	1	1
Infecciones e infestaciones		
Infección pulmonar	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	4	0
Dolor óseo	3	1
Dolor en las extremidades	3	0
Artralgia	1	0
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal aguda	4	1
Proteinuria	3	1

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

¹ Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

² Las anomalías de laboratorio se informan como reacciones adversas y no se basan en cambios en los valores de laboratorio.

³ Incluye el término preferido: hipertensión.

Estudio 3: Cabozantinib en pacientes con Carcinoma Hepatocelular (CHC) tratados previamente con sorafenib

La seguridad de Cabozantinib ha sido evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que 704 pacientes con CHC avanzado recibieron 60 mg de Cabozantinib una vez al día (n=467) o placebo (n=237) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento fue 3,8 meses (rango 0,1-37,3) para los pacientes que recibieron Cabozantinib y 2,0 meses (rango 0,0-27,2) para los que recibieron placebo. La población expuesta a Cabozantinib fue 81% hombres, 56% blancos, y tenían una edad promedio de 64 años.

Las reacciones adversas ocurrieron en $\geq 25\%$ de los pacientes tratados con Cabozantinib, siendo frecuentes (en orden decreciente): diarrea, disminución del apetito, EPP, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos.

Las reacciones adversas grados 3 o 4 más frecuentes ($\geq 5\%$) en pacientes tratados con Cabozantinib fueron EPP, hipertensión, diarrea, fatiga, astenia y disminución del apetito.

Hay 6 reacciones adversas que pueden llevar a la muerte en pacientes tratados con Cabozantinib: falla hepática, síndrome hepatorenal, fistula esofagobronquial, trombosis venosa portal, embolismo pulmonar, hemorragia gastrointestinal superior.

La dosis media promedio diaria fue 35,8 mg para Cabozantinib. La dosis se redujo en 62% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y 33% requirieron una reducción diaria de 20 mg. Las reacciones adversas más frecuentes o anomalías de laboratorio que llevaron a la reducción de la dosis de Cabozantinib fueron EPP, diarrea, fatiga, hipertensión y aumento de AST.

La dosis fue suspendida debido a reacciones adversas en 84 % de los pacientes que recibieron Cabozantinib. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción permanente de Cabozantinib ocurrieron en el 16% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento con Cabozantinib fueron: EPP (2%), fatiga (2%), disminución del apetito (1%), diarrea (1%) y náuseas (1%).

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron Cabozantinib en el Estudio 3

Reacciones adversas	Cabozantinib (n= 467)		Placebo (n= 237)	
	Todos los grados ²	Grado 3 -4	Todos los grados ²	Grado 3 -4
Porcentaje de pacientes (%)				
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	54	10	19	2
Náuseas	31	2	18	2
Vómitos	26	<1	12	3
Estomatitis	13	2	2	0
Dispepsia	10	0	3	0
Trastornos generales				
Fatiga	45	10	30	4
Astenia	22	7	8	2
Inflamación de la mucosa	14	2	2	<1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	48	6	18	<1
Piel y tejido subcutáneo				
Eritrodisestesia palmoplantar	46	17	5	0
Rash ³	21	2	9	<1
Trastornos vasculares				
Hipertensión	30	16	6	2
Investigaciones				
Úlcera cutánea	17	1	6	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	12	0	2	0
Trastornos del sistema endocrino				
Hipotiroidismo	8	<1	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disfonía	19	1	2	0
Disnea	12	3	10	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor en las extremidades	9	<1	4	1
Espasmos musculares	8	<1	4	1

¹ Incluye términos con diferencias $\geq 5\%$ (todos los grados) o $\geq 2\%$ (grado 3-4).

- ² Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.
³ Incluye los siguientes términos: rash, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash prurítico, rash pustular, rash vesicular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis por contacto, dermatitis del pañal, dermatitis exfoliativa, dermatitis infecciosa.
⁴ Incluye los siguientes términos: hipertensión, aumento de la presión sanguínea diastólica, aumento de la presión sanguínea.

Tabla 10: Anomalías de laboratorio que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron Cabozantinib en el Estudio 3

Anomalías de laboratorio	Cabozantinib (n= 467)		Placebo (n= 237)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Bioquímica				
Aumento de LDH	84	9	29	2
Aumento de ALT	73	12	37	6
Aumento de AST	73	24	46	19
Hipoalbuminemia	51	1	32	1
Aumento de FAL	43	8	38	6
Hipofosfatemia	25	9	8	4
Hipokalemia	23	6	6	1
Hipomagnesemia	22	3	3	0
Aumento de amilasa	16	2	9	2
Hipocalcemia	8	2	0	0
Hematología				
Disminución de plaquetas	54	10	16	1
Neutropenia	43	7	8	1
Aumento de hemoglobina	8	0	1	0

¹ Incluye anomalías de laboratorio con diferencias $\geq 5\%$ (todos los grados) o $\geq 2\%$ (grado 3-4).

FAL=fosfatasa alcalina; ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa, LDH=lactato deshidrogenasa sanguínea.

SOBREDOSIFICACIÓN

Un caso de sobredosis ha sido informado en los estudios de Cabozantinib; un paciente inadvertidamente tomó el doble de la dosis prevista (200 mg diarios) durante nueve días. El paciente sufrió deterioro de la memoria, cambios en el estado mental y alteración cognitiva grado 3, pérdida de peso grado 2 y aumento del nitrógeno ureico en sangre grado 1. El alcance de la recuperación no ha sido documentado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

ZANTERIB®/Cabozantinib 20 mg: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

ZANTERIB®/Cabozantinib 40 mg: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

ZANTERIB®/Cabozantinib 60 mg: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTI
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTINA
APODERADO

Farm. Argentina Ferrini
Coordinadora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO Producto ZANTERIB EX-2019-09436792-APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:12:17 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:12:22 -03'00'



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos



ZANTERIB®
Cabozantinib 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de ZANTERIB® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es ZANTERIB® y para qué se utiliza?

ZANTERIB® es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo Cabozantinib.

ZANTERIB® se utiliza para tratar pacientes con cáncer renal avanzado (Carcinoma de Células Renales).

ZANTERIB® se utiliza para tratar pacientes con cáncer de hígado (Carcinoma Hepatocelular) tratados previamente con sorafenib.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ZANTERIB®?

No utilice ZANTERIB®:

- Si es alérgico a Cabozantinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver **Ítem 7**)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **ZANTERIB®** si:

- Tiene antecedentes de sangrado, incluyendo tos o vómitos con sangre, o materia fecal de color negro
- Tiene una herida abierta o en proceso de cicatrización
- Tiene presión arterial alta
- Tiene planificada alguna cirugía, incluyendo cirugía dental. Debe interrumpir el tratamiento con **ZANTERIB®** al menos 28 días antes de cualquier cirugía planificada.

Uso de ZANTERIB® en niños

Se desconoce si **ZANTERIB®** es seguro y eficaz en niños.

Uso de ZANTERIB® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos a base de hierbas, medicamentos de venta libre y vitaminas. **ZANTERIB®** y ciertos medicamentos pueden interactuar entre sí y ocasionar efectos secundarios.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. COING
APODERADO

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT

Farm. ~~Argentina~~ Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos



Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. **ZANTERIB®** puede causar daño a su bebé en gestación.

- En caso de poder quedar embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con **ZANTERIB®** y durante 4 meses después de la última dosis de este medicamento. Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos que puede utilizar durante este tiempo.
- No tome **ZANTERIB®** si está pensando en quedar embarazada durante el tratamiento, ya que puede dañar gravemente a su bebé.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con **ZANTERIB®**, consulte a su médico inmediatamente.
- No amamante durante el tratamiento con **ZANTERIB®**, ya que se desconoce si **ZANTERIB®** pasa a la leche materna, ni durante 4 meses después de la última dosis de **ZANTERIB®**.

ZANTERIB® puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres, afectando su capacidad de concebir. Coménteles a su médico si tiene problemas de fertilidad.

ZANTERIB® contiene lactosa

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

3. ¿Cómo utilizar ZANTERIB®?

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

Su médico le indicará la cantidad que debe tomar de **ZANTERIB®** y cuándo hacerlo.

Su médico puede modificar la dosis de **ZANTERIB®** durante el tratamiento, suspenderlo por algún tiempo o interrumpirlo por completo en caso de que experimente algún efecto secundario.

¿Cómo tomar ZANTERIB®?

Tome **ZANTERIB®** exactamente como le indicó su médico.

Trague los comprimidos de **ZANTERIB®** enteros con un vaso lleno (al menos 230 ml) de agua.

No triture los comprimidos de **ZANTERIB®**.

No tome **ZANTERIB®** con alimentos. Tomar **ZANTERIB®** al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer.

No beba jugo de pomelo, no consuma pomelo ni suplementos que contengan pomelo durante el tratamiento con **ZANTERIB®**.

Si toma más ZANTERIB® del que debe

Si ha tomado más **ZANTERIB®** del que debe, contacte a su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano.

Si olvidó tomar ZANTERIB®


TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTIG
APODERADO

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos



Si olvida tomar una dosis de **ZANTERIB®**, y la próxima es dentro de 12 horas o más, tómela tan pronto como lo recuerde. Y tome la próxima dosis en el horario habitual.

Si olvida tomar una dosis de **ZANTERIB®**, y debe tomar la próxima en menos de 12 horas, omita la dosis olvidada y tome la próxima dosis en el horario habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ZANTERIB®?

Al igual que todos los medicamentos, **ZANTERIB®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

ZANTERIB® puede provocar los siguientes efectos adversos:

- **Sangrado intenso (hemorragia).** Informe a su médico de inmediato si presenta algún signo de sangrado durante el tratamiento con **ZANTERIB®**, incluidos los siguientes:

- Expectorar sangre o coágulos de sangre
- Vómitos con sangre o con aspecto de granos de café
- Materia fecal con sangre roja o negra (como el alquitrán)
- Sangrado menstrual más intenso de lo habitual
- O cualquier sangrado inusual o intenso

- **Un desgarro en la pared del estómago o los intestinos (perforación) o una conexión anormal entre dos partes del organismo (fístula).** Informe a su médico de inmediato si siente dolor en la zona del estómago (abdomen). También es posible que se presenten trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y constipación.

- **Coágulos de sangre, accidente cerebrovascular, ataque cardíaco y dolor en el pecho.** Busque ayuda de emergencia de inmediato si presenta:

- Hinchazón o dolor en los brazos o las piernas.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o comprender.
- Falta de aire.
- Sensación de desmayo o desmayo.
- Problema repentino en la visión de uno o ambos ojos.
- Sudoración mayor a lo normal.
- Dificultad repentina para caminar.
- Adormecimiento o debilidad en la cara, un brazo o una pierna, en especial de un lado.
- Mareos, pérdida del equilibrio o la coordinación del cuerpo.
- Dolor de cabeza intenso repentino.

- **Presión arterial alta (hipertensión).** La hipertensión es frecuente con **ZANTERIB®** y, a veces, puede ser grave. Su médico controlará la presión arterial antes de comenzar con el tratamiento con **ZANTERIB®** y durante el mismo. Si es necesario, su médico le recetará medicamentos para tratar la presión arterial alta.

- **Diarrea.** La diarrea es frecuente con **ZANTERIB®** y puede ser grave. Si es necesario, su médico le recetará medicamentos para tratar la diarrea. Informe a su médico de inmediato si presenta deposiciones frecuentes, blandas y/o acuosas.

- **Un problema de piel llamado reacción cutánea palmoplantar.** Las reacciones cutáneas palmoplantares son frecuentes y pueden ser graves. Informe a su médico de inmediato si presenta erupciones, enrojecimiento, dolor, inflamación o ampollas en la palma de las manos o la planta de los pies.


TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. CORTIG
APODERADO


IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT
Coordinador Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ZANTERIB®
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos



- **Proteínas en orina y posibles problemas renales.** Los síntomas pueden incluir retención de líquido con edema en manos, brazos, piernas o pies.
- **Problemas severos en hueso de la mandíbula (Osteonecrosis).** Los síntomas incluyen dolor maxilar, dolor dental o llagas en encías. Su médico examinará su boca antes o durante el tratamiento con **ZANTERIB®**. Informe a su odontólogo que está tomando **ZANTERIB®**. Es importante que tenga una buena higiene bucal durante el tratamiento con **ZANTERIB®**.
- **Problemas en la cicatrización.** Si le van a programar una cirugía informe a su médico que está tomando **ZANTERIB®**. Su médico interrumpirá el tratamiento al menos 28 días previos a la fecha de la cirugía, incluyendo procedimientos odontológicos invasivos. Su médico le indicará cuándo reiniciar el tratamiento con **ZANTERIB®** luego de la cirugía.
- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLRP).** Durante el tratamiento con **ZANTERIB®** puede presentarse una afección llamada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Informe a su médico de inmediato si tiene dolores de cabeza, convulsiones, confusión, cambios en la visión o problemas para pensar.

El médico podrá cambiarle la dosis, interrumpir de forma temporal o definitiva el tratamiento con **ZANTERIB®** si usted presenta ciertos efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes de **ZANTERIB®** son:

- Cansancio
- Vómitos
- Náuseas
- Disminución del apetito
- Pérdida de peso
- Alteraciones en algunos análisis de sangre

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **ZANTERIB®**. Para obtener más información, consulte a su médico.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece, incluido cualquier posible efecto adverso que no se haya mencionado en esta guía.

5. Sobredosificación con **ZANTERIB®**

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 A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

6. Conservación de **ZANTERIB®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conserve **ZANTERIB®** a temperatura ambiente menor a 25°C.

7. Información adicional de **ZANTERIB®**

Composición de **ZANTERIB®**

- El principio activo es Cabozantinib (como (S) malato) 20 mg, 40 mg y 60 mg.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. COTTIG
APODERADO

IF-2019-10004651-APN-DGA#ANMAT
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACIÓN PACIENTE Producto ZANTERIB EX-2019-09436792-APN-DG#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:12:00 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.02 17:12:01 -03'00'