



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-9841-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Diciembre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000618-21-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000618-21-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EXOBOZAN y nombre/s genérico/s CABOZANTINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 31/10/2022 08:41:47, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 31/10/2022 08:41:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 21/09/2021 13:53:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 21/09/2021 13:53:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 21/09/2021 13:53:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 31/10/2022 08:41:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 31/10/2022 08:41:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 31/10/2022 08:41:47 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 31/10/2022 08:41:47 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de

cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000618-21-8

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.12.07 10:32:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

EXOBOZAN

CABOZANTINIB 40 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Exobozan 40mg contiene: Cabozantinib 40mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 50,693mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 31,073mg, polivinilpirrolidona k 30 5,0mg, croscarmelosa sódica 10,0mg, dióxido de silicio coloidal 1,667mg, estearato de magnesio 2,533mg celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 166,667mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,067mg, alcohol polivinílico 1,963mg, dióxido de titanio (CI77891) 1,226mg, polietilenglicol 1,007mg, talco 0,737mg.

Este medicamento contiene lactosa.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

Exobozan se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y 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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Lote / Vencimiento



RABINOVITZ Gabriela Fernanda
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

PROYECTO DE INFORMACION PARA PACIENTES

EXOBOZAN

CABOZANTINIB 20mg, CABOZANTINIB 40mg y CABOZANTINIB 60mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

**Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento.
Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.**

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico oncólogo de cabecera.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescrito bajo una receta médica.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descritos en este texto.

Contenido del prospecto

- 1. ¿Qué es EXOBOZAN y para qué se utiliza?**
- 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXOBOZAN?**
- 3. ¿Cómo tomar EXOBOZAN?**
- 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos del tratamiento?**
- 5. ¿Cómo debo conservar EXOBOZAN?**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

1. ¿Qué es EXOBOZAN y para qué se utiliza?

EXOBOZAN es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo Cabozantinib. Se utiliza para tratar:

- fases avanzadas de un tipo de cáncer de riñón denominado carcinoma de células renales
- cáncer de hígado en adultos que se han tratado anteriormente con un medicamento anticancerígeno específico (sorafenib).

¿Cómo actúa EXOBOZAN?

EXOBOZAN bloquea la acción de las proteínas denominadas receptor tirosin quinasa (RTK), que intervienen en el crecimiento de las células y el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos que aportan suministro sanguíneo a estas células. Estas proteínas pueden estar presentes en altas cantidades en las células cancerosas, y al bloquear su acción, EXOBOZAN puede ralentizar el ritmo al que el tumor crece y ayudar a interrumpir el suministro sanguíneo que el cáncer necesita.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar EXOBOZAN?

No tome EXOBOZAN

- si es alérgico a Cabozantinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EXOBOZAN:

- Si tiene tensión arterial alta.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo
- Si tiene diarrea.
- Si tiene antecedentes recientes de hemorragia considerable.
- Si se ha sometido a una intervención quirúrgica en el último mes (o si tiene alguna programada), incluida cirugía dental.
- Si tiene enfermedad inflamatoria del intestino (como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis, o apendicitis).
- Si tiene antecedentes recientes de coágulo sanguíneo en la pierna, ictus, o ataque al corazón.
- Si tiene problemas de tiroides. Se debe controlar su función tiroidea antes de tomar Cabozantinib y regularmente mientras lo esté tomando. Informe a su médico si se cansa más fácilmente, si siente más frío que otras personas o si su voz se hace más grave mientras está tomando este medicamento. Si su glándula tiroidea no produce suficiente hormona tiroidea, le pueden tratar con un sustituto de la hormona tiroidea.

- Si padece una enfermedad de hígado o de riñón.

Consulte con su médico si presenta algo de lo descrito anteriormente.

Es posible que necesite tratamiento, o que el médico decida cambiar la dosis de EXOBOZAN o interrumpir por completo el tratamiento.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y EXOBOZAN

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

- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (por hongos), como itraconazol, ketoconazol y posaconazol
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (antibióticos), como eritromicina, claritromicina y rifampicina
- Medicamentos para la alergia, como fexofenadina.
- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia o convulsiones, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital .
- Medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que en ocasiones se usa para el tratamiento de la depresión o de estados relacionados con la depresión, como la ansiedad.
- Medicamentos anticoagulantes como Warfarina y dabigatran etexilato.
- Medicamentos para tratar la tensión arterial alta u otras enfermedades de corazón, como aliskiren, ambrisentrán, digoxina, talinolol y tolvaptán
- Medicamentos para la diabetes, como saxagliptina y sitagliptina
- Medicamentos para el tratamiento de la gota, como colchicina

- Medicamentos utilizados para tratar el VIH o el SIDA, como efavirenz, ritonavir, maraviroc y emtricitabina
- Medicamentos utilizados para prevenir rechazos después de un trasplante (ciclosporina) y regímenes de tratamiento con ciclosporina en artritis reumatoide y psoriasis

Toma de EXOBOZAN con alimentos

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

Anticonceptivos orales

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Consulte a su médico si usted o su pareja se queda embarazada, o si usted o su pareja planea quedarse embarazada, durante el tratamiento con EXOBOZAN.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

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

3. ¿Cómo tomar EXOBOZAN?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico oncólogo. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Siga tomando este medicamento hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si sufre efectos adversos graves, el médico puede decidir cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento antes de lo planeado al principio. Su médico le dirá si es necesario ajustar su dosis.

Debe tomar EXOBOZAN **una vez al día, por vía oral**. La dosis habitual es de 60 mg, sin embargo, el médico decidirá cuál es la dosis apropiada para usted.

Cuando Cabozantinib se administra en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, la dosis recomendada es de 40 mg diarios.

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

Si olvidó tomar EXOBOZAN

- Si quedan 12 o más horas hasta la próxima dosis, tome inmediatamente la dosis que había olvidado.

Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

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

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

Si ha tomado más EXOBOZAN del que le han indicado, hable con un médico o acuda al hospital inmediatamente con los comprimidos y este prospecto. Si Ud. u otra persona ha tomado su medicamento, consulte a su médico inmediatamente. Puede necesitar atención médica. Si visita al médico o concurre al hospital más próximo, lleve consigo el envase.

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

- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos?

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

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

- síntomas como dolor en el abdomen, náuseas (malestar), vómitos, estreñimiento o fiebre. Estos síntomas pueden ser consecuencia de una perforación gastrointestinal, un orificio en el estómago o el intestino que puede poner en peligro la vida.

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

Otros efectos adversos pueden ser:

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

- trastornos abdominales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, indigestión, dolor abdominal
- ampollas, dolor en las manos o las plantas de los pies, erupción cutánea o enrojecimiento de la piel
- disminución del apetito, pérdida de peso, alteración del sentido del gusto
- fatiga, debilidad, dolor de cabeza, mareos
- hipertensión (aumento de la tensión arterial)
- anemia (niveles bajos de glóbulos rojos)
- bajo nivel de plaquetas
- enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o la garganta, dificultad para hablar, ronquera, tos
- cambios en los resultados de los análisis de sangre que se utilizan para evaluar el estado de salud general y el funcionamiento de los órganos (incluido el hígado y el riñón), niveles bajos de electrolitos (como magnesio o potasio)
- dificultad para respirar
- reducción de la actividad tiroidea, cuyos síntomas pueden ser, entre otros: cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca
- hinchazón de brazos y piernas
- dolor en los brazos, manos, piernas o pies
- nivel bajo de albúmina en sangre

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

- absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación)
- deshidratación
- pitidos en los oídos (tinnitus)
- coágulos de sangre en las venas, arterias y pulmones
- bajo nivel de plaquetas y leucocitos
- bajo nivel de albúmina en sangre
- aumento o descenso del nivel de glucosa en sangre
- descenso en los niveles de calcio, sodio y fosfato en sangre
- incremento del nivel de potasio en sangre
- incremento del nivel de bilirrubina en sangre (que puede provocar ictericia/coloración amarillenta de ojos o piel)
- aumento de los niveles de amilasa en sangre
- aumento de los niveles de lipasa en sangre
- aumento en los niveles de colesterol o triglicéridos en sangre
- entumecimiento, hormigueo, sensación de ardor o dolor en las extremidades
- desgarro doloroso o conexión anómala de los tejidos del cuerpo
- enfermedad por reflujo gastroesofágico (reflujo del ácido del estómago)
- hemorroides
- boca seca y dolor en la boca
- sensación de somnolencia, confusión o pérdida del conocimiento debido a problemas hepáticos
- piel seca, picor grave en la piel, acné
- alopecia (pérdida de cabello y cabello más fino), cambio del color del pelo
- dolor en brazos, piernas y articulaciones, espasmos musculares
- proteína en orina (observada en análisis)

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

- convulsiones
- inflamación del páncreas
- disminución del flujo biliar del hígado
- daño óseo en la mandíbula: Sus síntomas pueden incluir dolor en sus maxilares, dolor de muelas o llagas en sus encías. Su médico debe examinar su boca antes de comenzar el tratamiento con Cabozantinib y durante el mismo. Es importante una buena higiene

bucal durante el tratamiento y avisar a su médico si debe realizarse procedimientos invasivos, para programarlos adecuadamente.

- herida complicada, o con mala cicatrización.

No conocida (proporción de personas afectadas no conocida)

- ictus
- ataque al corazón
- aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)

Los siguientes efectos adversos se han notificado con Cabozantinib en combinación con nivolumab:

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

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

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

- infección pulmonar grave (neumonía)
- incremento de ciertos glóbulos blancos denominados eosinófilos
- reacción alérgica (incluyendo reacción anafiláctica)

- disminución de la secreción de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas por encima de los riñones)
- deshidratación
- inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o ardor de los brazos y piernas)
- pitidos en los oídos (tinnitus)
- ojos secos y visión borrosa
- cambios en el ritmo o la frecuencia cardíaca, frecuencia cardíaca rápida
- coágulos de sangre en los vasos sanguíneos
- inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad para respirar), coágulos de sangre en el pulmón, líquido alrededor de los pulmones
- sangrado de la nariz
- inflamación del colon (colitis), boca seca, dolor en la boca, inflamación del estómago (gastritis) y hemorroides (almorranas)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- piel seca y picor de la piel intenso
- alopecia (pérdida del cabello y cabello más fino), cambio de color del cabello
- inflamación de las articulaciones (artritis)
- insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- dolor, dolor en el pecho

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

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

- sensación de debilidad muscular, no causada por ejercicio (miopatía), daño óseo en la mandíbula, desgarramiento doloroso o conexión anómala en los tejidos del cuerpo (fistula)
- inflamación del riñón

Cambios en los resultados analíticos

Cabozantinib en combinación con nivolumab puede ocasionar cambios en los resultados de los análisis realizados por su médico. Estos incluyen:

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

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este en este prospecto. También puede comunicarlos al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Elea S.A. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo debo conservar EXOBOZAN?

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Exobozan

El principio activo es Cabozantinib.

Cada comprimido recubierto de Exobozan 20mg contiene: Cabozantinib 20mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 25,347mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 15,537mg, polivinilpirrolidona k 30 2,5mg, croscarmelosa sódica 5,0mg, dióxido de silicio coloidal 0,833mg, estearato de magnesio 1,267, celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 83,333mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,033mg, alcohol polivinílico 0,982mg, dióxido de titanio (CI77891) 0,613mg, polietilenglicol 0,503mg, talco 0,369mg.

Cada comprimido recubierto de Exobozan 40mg contiene: Cabozantinib 40mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 50,693mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 31,073mg, polivinilpirrolidona k 30 5,0mg, croscarmelosa sódica 10,0mg, dióxido de silicio coloidal 1,667mg, estearato de magnesio 2,533mg celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 166,667mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,067mg, alcohol polivinílico 1,963mg, dióxido de titanio (CI77891) 1,226mg, polietilenglicol 1,007mg, talco 0,737mg.

Cada comprimido recubierto de Exobozan 60mg contiene: Cabozantinib 60mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 76,040mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 46,61mg, polivinilpirrolidona k 30 7,5mg, croscarmelosa sódica 15,0mg, dióxido de silicio coloidal 2,5mg, estearato de magnesio 3,8mg. celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 250,0mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,1mg, alcohol polivinílico 2,945mg, dióxido de titanio (CI77891) 1,839mg, polietilenglicol 1,510mg, talco 1,106mg.

Información adicional

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase

exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Presentaciones

EXOBOZAN 60mg se presenta en envases por 28 y 30 comprimidos recubiertos.

EXOBOZAN 40mg se presenta en envases por 28 y 30 comprimidos recubiertos.

EXOBOZAN 20mg se presenta en envases por 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

Este medicamento ha sido prescripto para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Director Técnico: Laura A.B. Hernández – Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. elea.com

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



RABINOVITZ Gabriela Fernanda
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

EXOBOZAN

CABOZANTINIB 20mg, CABOZANTINIB 40mg y CABOZANTINIB 60mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Exobozan 20mg contiene: Cabozantinib 20mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 25,347mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 15,537mg, polivinilpirrolidona k 30 2,5mg, croscarmelosa sódica 5,0mg, dióxido de silicio coloidal 0,833mg, estearato de magnesio 1,267, celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 83,333mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,033mg, alcohol polivinílico 0,982mg, dióxido de titanio (CI77891) 0,613mg, polietilenglicol 0,503mg, talco 0,369mg.

Cada comprimido recubierto de Exobozan 40mg contiene: Cabozantinib 40mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 50,693mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 31,073mg, polivinilpirrolidona k 30 5,0mg, croscarmelosa sódica 10,0mg, dióxido de silicio coloidal 1,667mg, estearato de magnesio 2,533mg celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 166,667mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,067mg, alcohol polivinílico 1,963mg, dióxido de titanio (CI77891) 1,226mg, polietilenglicol 1,007mg, talco 0,737mg.

Cada comprimido recubierto de Exobozan 60mg contiene: Cabozantinib 60mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 76,040mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 46,61mg, polivinilpirrolidona k 30 7,5mg, croscarmelosa sódica 15,0mg, dióxido de silicio coloidal 2,5mg, estearato de magnesio 3,8mg. celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 250,0mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,1mg, alcohol polivinílico 2,945mg, dióxido de titanio (CI77891) 1,839mg, polietilenglicol 1,510mg, talco 1,106mg.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico, inhibidores directos de la protein-quinasa.

Código ATC: L01EX07

INDICACIONES

Carcinoma de células renales (CCR)

EXOBOZAN está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosin quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacorresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de Cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).

Asimismo, Cabozantinib inhibe otras tirosin quinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosin quinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.

Efectos farmacodinámicos

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

Electrofisiología cardíaca:

En un ensayo clínico controlado en pacientes con cáncer medular de tiroides se observó un incremento, con respecto al valor inicial, del intervalo QT (usando la corrección de Fridericia, QTcF) de 10 – 15 ms en el Día 29 (pero no en el Día 1) después del 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 los estudios en CCR o CHC (a una dosis de 60 mg).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de Cabozantinib, las concentraciones plasmáticas máximas de Cabozantinib se alcanzan entre 3 y 4 horas después de dicha administración. Los perfiles de concentración plasmática con respecto al tiempo muestran un segundo pico de absorción máxima aproximadamente 24 horas después de la administración, lo que sugiere que Cabozantinib puede verse sujeto a recirculación enterohepática.

La administración diaria repetida con 140 mg de Cabozantinib durante 19 días dio como resultado una acumulación media de Cabozantinib (basada en el ABC) aproximadamente 4 a 5 veces superior a la administración de una dosis única. El estado estacionario se alcanza aproximadamente el día 15.

Una comida con alto contenido graso incrementó moderadamente los valores de Cmax 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 Cmax de la formulación en comprimidos en comparación con la formulación en cápsulas. Se observó una diferencia de menos del 10 % en la ABC entre las formulaciones de Cabozantinib comprimido y de cápsula.

Distribución

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

Biotransformación

Cabozantinib se metabolizó 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 del Cabozantinib original, representan cada uno de ellos $<10\%$ de la exposición plasmática total relacionada con el fármaco.

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

Eliminación

En un análisis farmacocinético poblacional de Cabozantinib utilizando datos recogidos de 1.883 pacientes y 140 voluntarios sanos normales tras la administración oral de un rango de dosis de 20 mg a 140 mg, la semivida plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. Se estimó 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 cabozantinib14C 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 de pacientes especiales

Insuficiencia renal

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal realizado con una dosis única de 60 mg de Cabozantinib, los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para Cabozantinib en plasma, C_{max} y ABC₀-inf fueron un 19% y un 30% más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve (IC 90% para C_{max} 91,60% a 155,51%; ABC₀-inf 98,79% a 171,26%) y un 2% y un 6-7% más elevados (IC 90% para C_{max} 78,64% a 133,52%; ABC₀-inf 79,61% a 140,11%), para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado sujetos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

En 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 NCIODWG (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.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con EXOBOZAN se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos. Es un medicamento de administración oral, debe darse alejado de los alimentos. EXOBOZAN no es intercambiable con cápsulas de Cabozantinib.

Posología

EXOBOZAN

Para el CCR y el CHC, la dosis recomendada de EXOBOZAN como monoterapia 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.

En CCR como parte de un esquema combinado con nivolumab la dosis de Cabozantinib es de 40mg una vez al día. La duración del tratamiento será hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Cabozantinib (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, en monoterapia, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios de Cabozantinib.

Cuando EXOBOZAN se administre en combinación con nivolumab, se recomienda reducir la dosis a 20 mg de Cabozantinib diarios, y posteriormente a 20 mg en días alternos (para la modificación del tratamiento recomendada para nivolumab, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common

terminology criteria for adverse events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de acontecimientos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

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

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

Reacciones adversas (características)		Modificación del tratamiento
Grado (intensidad)	Características	
Grado 1 y 2	tolerables y fáciles de manejar	No realizar ajuste de dosis. Agregar medidas de soporte necesarias
Grado 2	intolerables o que no se puedan tratar con reducción de dosis	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)		Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
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 Cabozantinib
Elevación de las enzimas hepáticas para pacientes con CCR tratados con		

EXOBOZAN en combinación con nivolumab	
ALT o AST > 3 veces el LSN pero ≤ 10 veces el LSN sin bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Interrumpir Exobozan y nivolumab hasta que estas reacciones adversas se hayan resuelto a Grado ≤ 1 . Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab). Después de la recuperación se puede valorar reiniciar con un único medicamento o secuencialmente con ambos medicamentos. Si se reinicia con nivolumab, consultar prospecto de nivolumab.
ALT o AST > 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Discontinuar de forma permanente Cabozantinib y nivolumab. Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar prospecto de nivolumab)

Nota: la clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse events Version 4.0 (NCI-CTCAE v 4).

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4.

Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Raza

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

EXOBOZAN es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar EXOBOZAN y una hora después de hacerlo.

Cada envase de EXOBOZAN contiene una cápsula deshumidificadora que no se debe ingerir.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se sugiere que el médico monitoree a su paciente durante las primeras 8 semanas de tratamiento, teniendo en cuenta que la mayoría de las reacciones adversas se manifiestan en las fases iniciales del mismo. De este modo podrá determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

Las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) en el ensayo clínico pivotal llevados a cabo en pacientes con carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib. 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 de dosis fue de 38 días.

Mientras que las reducciones de dosis y las interrupciones en estudios en paciente con carcinoma de células renales sin tratamiento previo se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib.

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

En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, se produjeron reducciones de dosis e interrupciones de la dosis en el 62% y el 84%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib. Se requirieron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de la dosis fue de 28 días. Se recomienda un control más estrecho en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Efectos hepáticos

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

Cuando Cabozantinib se administra en combinación con nivolumab, se ha notificado mayor frecuencia de elevaciones de ALT y AST de grado 3 y 4 relacionados con la monoterapia con Cabozantinib en pacientes con CCR avanzado. Deben controlarse las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se deben seguir las guías de manejo clínico para ambos medicamentos.

Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver también la sección Posología-Poblaciones especiales).

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

Perforaciones y fistulas

Se han observado perforaciones y fistulas gastrointestinales (GI) 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 fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de Cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos gastrointestinales (GI)

Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor oral fueron algunas de las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia. Se debe implementar un tratamiento médico inmediato, que incluya tratamiento de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. En caso de reacciones adversas GI significativas persistentes o recurrentes se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la interrupción permanente de Cabozantinib (ver Tabla 1).

Acontecimientos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido embolismo pulmonar, y tromboembolismo arterial, en algunos casos letales, con Cabozantinib. Este producto se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. En el estudio de 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 clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave, algunas veces mortales, con la utilización de Cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib. No se debe administrar Cabozantinib a pacientes que presenten o estén en riesgo de sufrir una hemorragia considerable.

Discontinúe Cabozantinib en paciente con hemorragia grados 3 o 4. No administre Cabozantinib a pacientes con una historia reciente de hemorragia, incluso de hemoptisis, hematemesis o melena.

En el estudio de carcinoma hepato celular, 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. El estudio pivotal en CHC 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.

En estudio clínico de Cabozantinib en combinación con nivolumab en primera línea en CCR avanzado se excluyeron pacientes con anticoagulantes a dosis terapéuticas.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Trombocitopenia

En el estudio de CHC se notificó trombocitopenia y disminución de plaquetas. Durante el tratamiento con Cabozantinib se deben controlar los niveles de plaquetas y la dosis se debe modificar en función de la gravedad de la trombocitopenia (ver Tabla 1).

Complicaciones 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 intervenciones quirúrgicas programadas, 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 cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

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

Osteonecrosis

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) ocurrió en <1% de los pacientes tratados con Cabozantinib. La ONJ puede manifestarse como dolor de mandíbula, osteomielitis, osteítis, erosión ósea, Infección dental o periodontal, dolor de muelas, ulceración gingival o erosión, dolor persistente en la mandíbula o curación lenta de la boca o la mandíbula después de la cirugía dental. Realizar un examen bucal previo al inicio de tratamiento con Cabozantinib y periódicamente durante el mismo. Aconsejar a los pacientes sobre buenas prácticas de higiene bucal. Si es posible, suspenda el tratamiento con Cabozantinib al menos 28 días antes de procedimiento odontológico invasivo o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. Suspenda Cabozantinib hasta la resolución completa.

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 leucoencefalopatía posterior reversible

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

Alteración tiroidea

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

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con Cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia reconstitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de Cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con Cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban Cabozantinib también deben evitar quedarse embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. Debe aconsejarse la utilización de doble método anticonceptivo (anticonceptivo oral y método de barrera como preservativo o profiláctico) para asegurar la anticoncepción.

Embarazo

No existen estudios de administración de Cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos. Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe utilizar Cabozantinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con Cabozantinib.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre Cabozantinib

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de Cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento 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.

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

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 el colesevelam, pueden interactuar con Cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una

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

Efecto de Cabozantinib sobre otros medicamentos

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

El efecto de Cabozantinib en la farmacocinética de warfarina no se ha estudiado. Puede ser posible una interacción con warfarina. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

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

Advertencias sobre excipientes

Ver información adicional.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves asociadas con el medicamento más frecuentes en la población con CCR (incidencia $\geq 1\%$) son dolor abdominal, diarrea, náuseas, hipertensión, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vómitos, deshidratación, fatiga, astenia, apetito disminuido, trombosis venosa profunda, mareos, hipomagnesemia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, fatiga, náuseas, apetito disminuido, SEPP, hipertensión, peso disminuido, vómitos, disgeusia, estreñimiento y AST elevada. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la

población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

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

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, apetito disminuido, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 2 de Reacciones Adversas al medicamento utilizado como monoterapias comunicadas en estudios clínicos o con el uso tras comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Infecciones e infecciones		absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia, trombocitopenia	neutropenia, linfopenia		
Trastornos endo-	Hipotiroidismo			

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
crinos				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia	deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,		
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia, cefalea, mareos	neuropatía periférica ^a	Convulsiones, accidente cerebrovascular	Síndrome de encafolopatía posterior reversible
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus		
Trastornos cardíacos				infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Hipertensión, hemorragia ^b	trombosis venosa ^c ; trombosis arterial	Crisis hipertensiva	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos	embolia pulmonar		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Trastornos gastro-intestinales Trastornos hepato-biliares	diarrea*, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia.	perforación gastrointestinal*, pancreatitis, fístula*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia		
Trastornos hepato-biliares		encefalopatía hepática*	hepatitis colestática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en extremidades	espasmos musculares, artralgia	osteonecrosis de la mandíbula	
Trastornos renales y urinarios		proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	fatiga, inflamación de las mucosas, as-			

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
administración	tenia, edema periférico			
Exploraciones complementarias^a	peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			complicaciones en la cicatrización de las heridas ^e	

Para una mayor caracterización, ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

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

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

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

^d En base a las reacciones adversas notificadas

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

Cabozantinib en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea

Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administra Cabozantinib en combinación con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab antes de iniciar el tratamiento. Para información adicional sobre el perfil de seguridad de nivolumab en monoterapia, consultar la ficha técnica de nivolumab.

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

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) son diarrea, fatiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, dolor musculoesquelético, hipertensión, erupción, hipotiroidismo, disminución del apetito, náuseas, dolor abdominal. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y moderadas (Grados 1 o 2).

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

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

Tabla 3 de Reacciones Adversas al medicamento utilizado en combinación con nivolumab

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infecciones	infección respiratoria del tracto superior	neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)	reacción de hipersensibilidad relacionada con

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
			la perfusión
Trastornos endocrinos	hipotiroidismo, hipertiroidismo	insuficiencia suprarrenal	hipofisitis, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito	deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia, mareos, cefalea	neuropatía periférica	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus	
Trastornos oculares		ojo seco, visión borrosa	uveítis
Trastornos cardíacos		fibrilación auricular, taquicardia	miocarditis
Trastornos vasculares	hipertensión	trombosis ^a	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural	
Trastornos gastroin-	diarrea, vómitos,	colitis, gastritis,	pancreatitis,

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
testinales	náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia	dolor bucal, boca seca, hemorroides	perforación del intestino delgado ^b , glosodinia
Trastornos hepatobiliares		hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo	psoriasis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular	artritis	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
Trastornos renales y urinarios	proteinuria	insuficiencia renal, lesión renal aguda	nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, fiebre, edema	dolor, dolor torácico	
Exploraciones complementarias^a	ALT elevada, AST elevada, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglucemia, linfopenia, fosfatasa alcalina elevada, lipasa ele-	colesterol en sangre elevado, hipertrigliceridemia	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	vada, amilasa elevada, trombocitopenia, creatinina elevada, anemia, leucopenia, hiperpotasemia, neutropenia, hipercalcemia, hipoglucemia, hipopotasemia, bilirrubina total elevada, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso		

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

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

^b Se han notificado casos mortales.

^c Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabozantinib 60 mg una vez al día por vía oral en los estudios pivotales en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo y en CHC tras terapia sistémica previa o en pacientes que recibieron Cabozantinib 40mg diarios en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea.

Perforación gastrointestinal (GI)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo, se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con Cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

En el estudio de CHC se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con Cabozantinib (4/467). Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de perforación GI fue de 1,3% (4/320) de pacientes tratados. Un caso fue de grado 3, dos de grado 4 y uno fue de grado 5 (mortal).

Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de Cabozantinib.

Encefalopatía hepática

En el estudio de CHC se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con Cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR.

Diarrea

En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa se notificó diarrea en el 74% de los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib (245/331); acontecimientos de grado 3-4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo, se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con Cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%. En el estudio de CHC se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con Cabozantinib (251/467), acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y suspensiones en el 84/467 (18%), 69/467 (15%) y 5/467 (1%) de los sujetos, respectivamente.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea la incidencia de diarrea se notificó en el 64,7% (207/320) de pacientes tratados; acontecimientos de grado 3-4 en el 8,4% (27/320). La mediana de tiempo hasta el inicio de los acontecimientos fue de 12,9 semanas. Hubo retraso y reducción de la dosis en un 26,3% (84/320) e interrupciones de dosis en un 2,2% (7/320) de pacientes con diarrea, respectivamente.

Fístulas

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con Cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

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

En el estudio de CHC se notificaron fístulas en el 1,5% (7/467) de los pacientes con CHC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea la incidencia de fístula se notificó en 0,9% (3/320) de pacientes tratados y la intensidad fue de grado 1.

En el programa clínico con Cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales.

Hemorragia

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib (7/331). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con Cabozantinib.

En el estudio de CHC la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con Cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea la incidencia de hemorragia \geq grado 3 fue del 1,9% (6/320) de pacientes tratados.

En el programa clínico de Cabozantinib ha habido incidencias de hemorragias letales.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

No se notificó ningún caso de SLPR en los estudios, pero se han notificado de forma rara casos de SLPR en otros estudios clínicos (en 2/4872 sujetos; 0,04%).

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

En un ensayo clínico de pacientes con CCR previamente no tratados que recibieron Cabozantinib en combinación con nivolumab, se observó una incidencia más alta de ALT elevada (10,1%) y AST elevada (8,2%) de grados 3 y 4 en relación a Cabozantinib en monoterapia en pacientes con CCR avanzado (ALT elevada del 3,6% y AST elevada del 3,3% en estudio en CCR en pacientes tras terapia previa a VEGF). La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT o AST elevadas de grado > 2 fue de 10,1 semanas (rango: 2 a 106,6 semanas, n=85). En pacientes con ALT o AST elevadas de grado > 2 las elevaciones se resolvieron hasta grado 0-1 en un 91% con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,29 semanas (rango: 0,4 a 108,1 semanas). Entre los 45 pacientes con elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 que reanudaron el tratamiento con Cabozantinib (n=10) o con nivolumab (n=10) administrados en monoterapia o con ambos (n=25), se observó recurrencia de elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 en 4 pacientes tratados con Cabozantinib, en 3 pacientes tratados con nivolumab y en 8 pacientes que recibieron Cabozantinib y nivolumab.

Hipotiroidismo

En el estudio en CCR tras terapia previa dirigida a VEGF, la incidencia de hipotiroidismo fue del 21% (68/331).

En el estudio en CCR sin tratamiento previo, la incidencia de hipotiroidismo fue del 23% (18/78) en los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib.

En el estudio en CHC, la incidencia de hipotiroidismo fue del 8,1% (38/467) en los pacientes tratados con Cabozantinib y los acontecimientos de grado 3 en el 0,4% (2/467). En combinación con nivolumab en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado la incidencia de hipotiroidismo fue del 35,6% (114/320) de pacientes tratados.

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACION

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Cabozantinib.

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

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

Hospital de Pediatría “Dr. Ricardo GUTIERREZ” Tel: (011) 4962-6666/2247,

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

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix:
0800-333-3532

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIÓN/ES

Exobozan 20mg se presenta en envase con 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Exobozan 40mg se presenta en envase con 28 y 30 comprimidos recubiertos

Exobozan 60mg se presenta en envase con 28 y 30 comprimidos recubiertos

INFORMACIÓN ADICIONAL

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



RABINOVITZ Gabriela Fernanda
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

EXOBOZAN
CABOZANTINIB 20 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Conservación: conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio Elea Phoenix SA



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

EXOBOZAN
CABOZANTINIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Conservación: conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio Elea Phoenix SA



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932
Página 1 de 1

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

EXOBOZAN
CABOZANTINIB 60 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Conservación: conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio Elea Phoenix SA



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932
Página 1 de 1

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

EXOBOZAN

CABOZANTINIB 20 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Exobozan 20mg contiene: Cabozantinib 20mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 25,347mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 15,537mg, polivinilpirrolidona k 30 2,5mg, croscarmelosa sódica 5,0mg, dióxido de silicio coloidal 0,833mg, estearato de magnesio 1,267, celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 83,333mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,033mg, alcohol polivinílico 0,982mg, dióxido de titanio (CI77891) 0,613mg, polietilenglicol 0,503mg, talco 0,369mg.

Este medicamento contiene lactosa.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

Exobozan se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y 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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Lote / Vencimiento



RABINOVITZ Gabriela Fernanda
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

EXOBOZAN

CABOZANTINIB 40 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Exobozan 40mg contiene: Cabozantinib 40mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 50,693mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 31,073mg, polivinilpirrolidona k 30 5,0mg, croscarmelosa sódica 10,0mg, dióxido de silicio coloidal 1,667mg, estearato de magnesio 2,533mg celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 166,667mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,067mg, alcohol polivinílico 1,963mg, dióxido de titanio (CI77891) 1,226mg, polietilenglicol 1,007mg, talco 0,737mg.

Este medicamento contiene lactosa.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

Exobozan se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y 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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Lote / Vencimiento



RABINOVITZ Gabriela Fernanda
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

EXOBOZAN

CABOZANTINIB 60 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Exobozan 60mg contiene: Cabozantinib 60mg (equivalente a Cabozantinib S Malato 76,040mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 46,61mg, polivinilpirrolidona k 30 7,5mg, croscarmelosa sódica 15,0mg, dióxido de silicio coloidal 2,5mg, estearato de magnesio 3,8mg, celulosa microcristalina (tipo 101) c.s.p 250,0mg, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492) 0,1mg, alcohol polivinílico 2,945mg, dióxido de titanio (CI77891) 1,839mg, polietilenglicol 1,510mg, talco 1,106mg.

Este medicamento contiene lactosa.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

Exobozan se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y 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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Lote / Vencimiento



RABINOVITZ Gabriela Fernanda
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 1 de 1



Buenos Aires, 13 DE DICIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 9841

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59804

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EXOBOZAN

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

CABOZANTINIB 20 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 25,347 mg
--

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 15,537 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 2,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,833 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,267 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) CSP 83,333 mg NÚCLEO 1
COLORANTE AMARILLO DE OXIDO DE HIERRO (CI 77492) 0,033 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 0,982 mg CUBIERTA 1
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,613 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,503 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,369 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU-PVC (ACLAR) INACTINICO NARANJA ANTI UV

Contenido por envase primario: X28:

BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

X30

BLISTER X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: X28:

4 BLISTERES X 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



1 BLISTER X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

X30:

6 BLISTERES X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3 BLISTERES X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2 BLISTERES X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C, EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EX07

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidores directos de la protein-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR) EXOBOZAN está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado. Carcinoma hepatocelular (CHC) EXOBOZAN está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: EXOBOZAN

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

CABOZANTINIB 40 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 50,693 mg
--

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 31,073 mg NÚCLEO 1
 POLIVINILPIRROLIDONA K 30 5 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 10 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,667 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) CSP 166,667 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,533 mg NÚCLEO 1
 COLORANTE AMARILLO DE OXIDO DE HIERRO (CI 77492) 0,067 mg CUBIERTA 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 1,963 mg CUBIERTA 1
 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 1,226 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 1,007 mg CUBIERTA 1
 TALCO 0,737 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU-PVC (ACLAR) INACTINICO NARANJA ANTI UV

Contenido por envase primario: X28:

BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

X30

BLISTER X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: X28:

4 BLISTERES X 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

X30:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



6 BLISTERES X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3 BLISTERES X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2 BLISTERES X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EX07

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidores directos de la protein-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR) EXOBOZAN está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado. Carcinoma hepatocelular (CHC) EXOBOZAN está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: EXOBOZAN

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

CABOZANTINIB 60 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 76,04 mg

Excipiente (s)Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

LACTOSA MONOHIDRATO 46,61 mg NÚCLEO 1
 POLIVINILPIRROLIDONA K 30 7,5 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 15 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,5 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 3,8 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) CSP 250 mg NÚCLEO 1
 COLORANTE AMARILLO DE OXIDO DE HIERRO (CI 77492) 0,1 mg CUBIERTA 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 2,945 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 1,51 mg CUBIERTA 1
 TALCO 1,106 mg CUBIERTA 1
 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 1,839 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU-PVC (ACLAR) INACTINICO NARANJA ANTI UV

Contenido por envase primario: X28:

BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

X30

BLISTER X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: X28:

4 BLISTERES X 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

X30:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



6 BLISTERES X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3 BLISTERES X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2 BLISTERES X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EX07

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidores directos de la protein-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR) EXOBOZAN está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado. Carcinoma hepatocelular (CHC) EXOBOZAN está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000618-21-8



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

13 de diciembre de 2022

DISPOSICIÓN N° 9841**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59804****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000618-21-8**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
CABOZANTINIB 60 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 76,04 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672442
CABOZANTINIB 20 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 25,347 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672426
CABOZANTINIB 40 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 50,693 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672439



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1