



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

**Disposición**

**Número:** DI-2020-494-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 3 de Febrero de 2020

**Referencia:** 1-0047-2000-000067-18-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000067-18-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma GADOR SA 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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 los Decretos Nros. 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 GADOR SA 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 ARKUS 20 - ARKUS 40 - ARKUS 60 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 GADOR SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 21/02/2018 17:21:00, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 21/02/2018 17:21:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 21/02/2018 17:21:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 21/02/2018 17:21:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 21/02/2018 17:21:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 19/12/2019 10:10:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 19/12/2019 10:10:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 19/12/2019 10:10:23 .

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 GADOR SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/12/2019 10:10:23 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. Inscríbese 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° 1-0047-2000-000067-18-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.02.03 10:47:28 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.02.03 10:48:15 -03:00

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **ARKUS® CABOZANTINIB 20-40-60 mg Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### **COMPOSICIÓN**

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

Cabozantinib (equivalente a 20 mg de Cabozantinib (S) - malato)	25,34 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	30,68 mg
Lactosa monohidrato	15,54 mg
Croscaramelosa sódica	4,8 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	2,4 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,24 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Indigotina laca alumínica	0,001 mg
Laca alumínica de amarillo de quinoleína (CI 47005)	0,02 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1)</sup>	1,81719 mg
Polietilenglicol <sup>1)</sup>	0,23832 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup>	0,02979 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup>	0,8937 mg
Carboximetilcelulosa sódica <sup>2)</sup>	0,485 mg
Maltodextrina <sup>2)</sup>	0,188 mg
Dextrosa monohidrato <sup>2)</sup>	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) <sup>2)</sup>	0,1 mg
Lecitina <sup>2)</sup>	0,075 mg

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

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

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

Cabozantinib (equivalente a 40 mg de Cabozantinib (S) - malato)	50,68 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	61,36 mg
Lactosa monohidrato	31,08 mg
Croscaramelosa sódica	9,6 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	4,8 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,48 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Indigotina laca alumínica	0,003 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1)</sup>	3,65817 mg

Polietilenglicol <sup>1)</sup>	0,47976 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup>	0,05997 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup>	1,7991 mg
Carboximetilcelulosa sódica <sup>2)</sup>	0,485 mg
Maltodextrina <sup>2)</sup>	0,188 mg
Dextrosa monohidrato <sup>2)</sup>	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) <sup>2)</sup>	0,1 mg
Lecitina <sup>2)</sup>	0,075 mg

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

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

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

Cabozantinib (equivalente a 60 mg de Cabozantinib (S) - malato)	76,02 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	92,04 mg
Lactosa monohidrato	46,62 mg
Croscaramelosa sódica	14,4 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	7,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,72 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Óxido de hierro amarillo (CIN°77492)	0,165 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1)</sup>	5,38935 mg
Polietilenglicol <sup>1)</sup>	0,7068 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup>	0,08835 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup>	2,6505 mg
Carboximetilcelulosa sódica <sup>2)</sup>	0,485 mg
Maltodextrina <sup>2)</sup>	0,188 mg
Dextrosa monohidrato <sup>2)</sup>	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) <sup>2)</sup>	0,1 mg
Lecitina <sup>2)</sup>	0,075 mg

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

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, y cada vez que se lo vuelvan a recetar, pues puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su médico sobre su estado de salud o su tratamiento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**

- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos no deseados, **CONSULTE A SU MÉDICO**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## **CONTENIDO DEL PROSPECTO**

**¿Qué es ARKUS® y para qué se utiliza?**

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

**¿Cómo debo tomar ARKUS®?**

**Posibles efectos adversos de ARKUS®**

**Recordatorio**

**Conservación de ARKUS®**

**Contenido del envase e información adicional**

**¿Qué es ARKUS® y para qué se utiliza?**

ARKUS® es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo cabozantinib. Se utiliza para tratar fases avanzadas de un tipo de cáncer de riñón denominado carcinoma de células renales, en adultos que ya han recibido un tratamiento previo.

ARKUS® bloquea la acción de las proteínas denominadas “receptores tirosina kinasas” (RTK), que intervienen en el crecimiento de las células y el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos que aportan suministro sanguíneo a estas células. Estas proteínas pueden estar presentes en altas cantidades en las células cancerosas, y al bloquear su acción, ARKUS® puede enlentecer el ritmo al que el tumor crece y ayudar a interrumpir el aporte de sangre que el cáncer necesita para persistir.

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

### No tome ARKUS®:

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

### Advertencias y precauciones

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

- Si tiene tensión arterial alta.
- Si tiene diarrea.
- Si tiene antecedentes de hemorragia.
- Si se ha sometido a una intervención quirúrgica en el último mes (o si tiene alguna programada), incluida cirugía dental.
- Si tiene enfermedad inflamatoria del intestino (como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis, o apendicitis).
- Si tiene antecedentes recientes de coágulos sanguíneos en la pierna, ataque cerebral, o ataque al corazón.
- Si padece una enfermedad de hígado o de riñón.

Consulte con su médico si presenta algo de lo descrito anteriormente. Es posible que necesite una terapia específica, o que el médico decida cambiar la dosis de ARKUS® o interrumpir por completo el tratamiento.

### Niños y adolescentes

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

### Otros medicamentos y ARKUS®

Informe a su médico si está tomando, o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica. Esto se debe a que ARKUS® puede afectar el modo en que otros medicamentos actúan. Asimismo, algunos medicamentos pueden

afectar a la manera en que actúa ARKUS®. Esto podría obligar al médico a cambiar la(s) dosis que usted toma.

Debe informar a su médico acerca de cualquier medicamento, pero particularmente si está tomando:

- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (por hongos), como itraconazol, ketoconazol y posaconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (antibióticos), como eritromicina, claritromicina y rifampicina.
- Medicamentos para la alergia, como fexofenadina y ranolazina.
- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia o convulsiones, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.
- Medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que en ocasiones se usa para el tratamiento de la depresión o de estados relacionados con la depresión, como la ansiedad.
- Medicamentos anticoagulantes como warfarina.
- Medicamentos para tratar la tensión arterial alta u otras enfermedades del corazón, como aliskiren, ambrisentrán, dabigatrán etexilato, digoxina, talinolol y tolvaptán.
- Medicamentos para la diabetes, como saxagliptina y sitagliptina.
- Medicamentos para el tratamiento de la gota, como colchicina.
- Medicamentos utilizados para tratar el VIH o el SIDA, como efavirenz, ritonavir, maraviroc y emtricitabina.
- Medicamentos utilizados para prevenir rechazos después de un trasplante (ciclosporina) y regímenes de tratamiento con ciclosporina en artritis reumatoide y psoriasis.
- Anticonceptivos orales: Si toma ARKUS® durante el uso de anticonceptivos orales, la anticoncepción oral puede resultar ineficaz, por lo que debe utilizar también un método



anticonceptivo de barrera (por ejemplo, preservativo o diafragma) mientras tome ARKUS® y durante un período mínimo de 4 meses después de la finalización del tratamiento.

#### Toma de ARKUS® con alimentos

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

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con ARKUS®. Si usted o su pareja pueden embarazarse, deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante todo el tratamiento y hasta como mínimo cuatro meses después de terminar la terapia con ARKUS®. Hable con su médico acerca de cuáles son los métodos anticonceptivos apropiados mientras toma ARKUS® (ver también "Otros medicamentos y ARKUS®").

Consulte a su médico si usted o su pareja se embarazan, o si usted o su pareja planean un embarazo, durante el tratamiento con ARKUS®. Hable con su médico ANTES de empezar a tomar ARKUS® si usted o su pareja están planeando o tienen ya planeado tener un hijo una vez finalizado el tratamiento. Existe la posibilidad de que el tratamiento con ARKUS® afecte su fertilidad.

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

#### Conducción y uso de máquinas

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

ARKUS® contiene lactosa

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

**¿Cómo debo tomar ARKUS®?**

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

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

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

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

Evite tomar productos que contengan jugo de pomelo durante todo el tiempo que use este medicamento, dado que pueden incrementar los niveles de ARKUS® en la sangre.

Si toma más ARKUS® del que debe

Si ha tomado más ARKUS® del que le han indicado, hable con un médico o acuda al hospital inmediatamente con los comprimidos y este prospecto.

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**

**Optativamente otros Centros de Toxicología”.**

### Si olvidó tomar ARKUS®

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

### Si interrumpe el tratamiento con ARKUS®

No deje de tomar este medicamento salvo que se lo indique su médico.

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

### **Posibles efectos adversos de ARKUS®**

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

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

- Síntomas como dolor en el abdomen, náuseas, vómitos, estreñimiento o fiebre. Estos síntomas pueden ser consecuencia de una perforación gastrointestinal, un orificio en el estómago o el intestino que puede poner en peligro la vida.
- Sangrado grave o incontrolable con síntomas como: sangre en vómitos, heces negras, sangre en orina, dolor de cabeza, tos con sangre.
- Hinchazón, dolor en manos y pies, o dificultad para respirar.
- Una herida que no cicatriza.

- Convulsiones, dolor de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse. Estos pueden ser signos de una enfermedad llamada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). El SLPR ocurre raramente (afecta a menos de una de cada 100 personas).

Otros efectos adversos pueden ser:

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

- Trastornos estomacales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, indigestión y dolor abdominal.
- Ampollas, dolor en las manos o las plantas de los pies, erupción cutánea o enrojecimiento de la piel, piel seca.
- Disminución del apetito, pérdida de peso, alteración del sentido del gusto.
- Fatiga, debilidad, dolor de cabeza, mareos.
- Hipertensión (aumento de la tensión arterial).
- Anemia (niveles bajos de glóbulos rojos).
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o la garganta, dificultades para hablar, ronquera, tos.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre que se utilizan para supervisar el estado de salud general y el funcionamiento de los órganos (incluido el hígado), niveles bajos de electrolitos (como magnesio, calcio, sodio o potasio).
- Aumento del nivel de bilirrubina en la sangre (que puede ocasionar ictericia/color amarillo en la piel o los ojos).
- Dolor en los brazos, piernas y articulaciones, espasmos musculares.
- Dificultad para respirar.
- Proteínas en la orina (observado en análisis de orina).

- Reducción de la actividad tiroidea, cuyos síntomas pueden ser, entre otros: cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca.

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

- Absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación).
- Deshidratación (falta de líquidos).
- Zumbidos o pitidos en los oídos.
- Coágulos de sangre en los pulmones.
- Dolor en la parte superior del abdomen.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (reflujo del ácido del estómago).
- Hemorroides.
- Picazón de la piel
- Alopecia (caída del cabello o cabello más fino).
- Hinchazón en las piernas, pies, brazos y manos.

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

- Convulsiones.
- Desgarro doloroso o conexión anormal del tejido del ano.
- Inflamación del páncreas.
- Disminución del flujo biliar del hígado.
- Daño óseo en la mandíbula

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléfono 0800-220-2273(CARE) o a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com).

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la  
Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o  
llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar  
más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **Recordatorio**

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo  
recomiende a otras personas”.

### **Conservación:**

Mantener a temperatura ambiente hasta 30°C

### **Contenido del envase e información adicional:**

Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos  
de Uso Exclusivo Hospitalario.

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

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

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

Elaborado en Nazarre 3446/54 C1417 - C.A.B.A.

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica

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

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_

  
anmat  
GRECO Olga Noemi  
CUIL 27113840973

  
anmat  
Gador S.A.  
CUIT 30500987185  
Presidencia

  
anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**ARKUS®**  
**CABOZANTINIB 20-40-60 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### **COMPOSICIÓN**

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

Cabozantinib (equivalente a 20 mg de Cabozantinib (S) - malato)	25,34 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	30,68 mg
Lactosa monohidrato	15,54 mg
Croscarmelosa sódica	4,8 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	2,4 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,24 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Indigotina laca alumínica	0,001 mg
Laca alumínica de amarillo de quinoleína (CI 47005)	0,02 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1)</sup>	1,81719 mg
Polietilenglicol <sup>1)</sup>	0,23832 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup>	0,02979 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup>	0,8937 mg
Carboximetilcelulosa sódica <sup>2)</sup>	0,485 mg
Maltodextrina <sup>2)</sup>	0,188 mg
Dextrosa monohidrato <sup>2)</sup>	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) <sup>2)</sup>	0,1 mg
Lecitina <sup>2)</sup>	0,075 mg

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

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

Cada comprimido recubierto de **ARKUS 40<sup>®</sup>** contiene:

Cabozantinib (equivalente a 40 mg de Cabozantinib (S) - malato) 50,68 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina (Tipo 102) 61,36 mg

Lactosa monohidrato 31,08 mg

Croscarmelosa sódica 9,6 mg

Hidroxiopropilcelulosa (EXF) 4,8 mg

Dióxido de silicio coloidal 0,48 mg

Estearato de magnesio 2 mg

Indigotina laca alumínica 0,003 mg

Hidroxiopropilmetilcelulosa<sup>1)</sup> 3,65817 mg

Polietilenglicol<sup>1)</sup> 0,47976 mg

Polisorbato 80<sup>1)</sup> 0,05997 mg

Dióxido de titanio<sup>1)</sup> 1,7991 mg

Carboximetilcelulosa sódica<sup>2)</sup> 0,485 mg

Maltodextrina<sup>2)</sup> 0,188 mg

Dextrosa monohidrato<sup>2)</sup> 0,152 mg

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

Lecitina<sup>2)</sup> 0,075 mg

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

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.



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

Cabozantinib (equivalente a 60 mg de Cabozantinib (S) - malato)	76,02 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	92,04 mg
Lactosa monohidrato	46,62 mg
Croscarmelosa sódica	14,4 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	7,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,72 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Óxido de hierro amarillo (CIN°77492)	0,165 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1)</sup>	5,38935 mg
Polietilenglicol <sup>1)</sup>	0,7068 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup>	0,08835 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup>	2,6505 mg
Carboximetilcelulosa sódica <sup>2)</sup>	0,485 mg
Maltodextrina <sup>2)</sup>	0,188 mg
Dextrosa monohidrato <sup>2)</sup>	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) <sup>2)</sup>	0,1 mg
Lecitina <sup>2)</sup>	0,075 mg

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

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a 1 mg de Opadry FX silver 62W28547.

## **ACCION TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-kinasa.

Código ATC: L01XE26.

## INDICACIONES

ARKUS® está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos que recibieron una terapia antiangiogénica previa.

## ACCION FARMACOLÓGICA

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosina kinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacorresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de kinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina kinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina kinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.

### Efectos farmacodinámicos

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

### Electrofisiología cardíaca

En un estudio clínico controlado de cabozantinib en pacientes con cáncer medular de tiroides se observó un incremento, con respecto al valor inicial, del intervalo QT (usando la corrección de Fridericia, QTcF) de 10 – 15 ms en el Día 29 (pero no en el Día 1) después del comienzo del tratamiento con cabozantinib (a una dosis de 140 mg diarios). Este efecto no se asoció con cambios en la morfología de las formas de onda cardíacas ni con nuevos ritmos.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

Tras la administración oral de cabozantinib, las concentraciones plasmáticas máximas de cabozantinib se alcanzan entre 2 y 3 horas después de dicha administración. Los perfiles

de concentración plasmática con respecto al tiempo muestran un segundo pico de absorción máxima aproximadamente 24 horas después de la administración, lo que sugiere que cabozantinib puede verse sujeto a recirculación enterohepática.

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

Una comida con alto contenido graso incrementó moderadamente los valores de  $C_{\text{máx}}$  y ABC (41 % y 57 %, respectivamente) en comparación a las condiciones de ayuno en voluntarios sanos a los que se administró una dosis única de 140 mg de cabozantinib oral. No se dispone de información sobre el efecto exacto de los alimentos cuando se ingieren una hora después de la administración de cabozantinib.

No pudo demostrarse que hubiera bioequivalencia entre las formulaciones en cápsulas y comprimidos de cabozantinib.

#### Distribución

Cabozantinib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano *in vitro* ( $\geq 99,7\%$ ). En base a un modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución es de aproximadamente 319 L. La unión a proteínas no se altera en sujetos con insuficiencia renal o hepática leves o moderadas.

#### Biotransformación

Cabozantinib se metabolizó *in vivo*, detectándose cuatro metabolitos presentes en el plasma a exposiciones (ABC) superiores al 10% de la molécula original: XL184-N-óxido, producto de degradación XL184 amida, XL184 monohidroxisulfato, y sulfato de producto de degradación 6-desmetil amida. Dos metabolitos no conjugados (XL184-N-óxido y producto de degradación XL184 amida), que poseen  $<1\%$  de la potencia de inhibición de la kinasa en la diana del cabozantinib original, representan cada uno de ellos  $<10\%$  de la exposición plasmática total relacionada con el fármaco.

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

### Eliminación

De acuerdo a un análisis farmacocinético poblacional de cabozantinib, la semivida plasmática terminal es de aproximadamente 99 horas. Se calculó que el aclaramiento medio en estado estacionario era de 2,2 l/h. En un período de recogida de 48 días tras una sola dosis de cabozantinib-<sup>14</sup>C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81 % del total de radiactividad administrada, siendo el 54 % en heces y el 27 % en orina.

### **Poblaciones especiales**

#### Insuficiencia renal

Los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia renal indican que los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para cabozantinib en plasma,  $C_{max}$  y  $ABC_{0-inf}$ , fueron un 19 % y un 30 % más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve, y un 2 % y un 6-7 % más elevados para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia Hepática

Los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia hepática indican que la exposición ( $ABC_{0-inf}$ ) aumentó un 81 % y un 63 % en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Raza

En un análisis farmacocinético poblacional no se identificó ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de cabozantinib basada en la raza.

### **POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con ARKUS® debe indicarse y ser supervisado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

#### **Posología**

ARKUS® (cabozantinib) comprimidos no se debe utilizar de manera intercambiable con las cápsulas de cabozantinib.

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

### Ajustes de la dosis

#### *Modificaciones de la dosis ante reacciones adversas*

El manejo de los efectos no deseados de la medicación puede requerir la interrupción temporal y/o la reducción de la dosis del tratamiento con ARKUS® (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2. Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían tornarse graves o intolerables.

**Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de ARKUS® según las reacciones adversas**

<b>Reacción adversa e intensidad</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado $\leq 1$ . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado $\leq 1$ .

	Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado $\leq 1$ , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de ARKUS®.

#### Medicamentos concomitantes

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

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

#### Dosis omitidas

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

#### **Poblaciones especiales**

##### Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de ARKUS® en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).

##### Raza

Existe poca experiencia del uso de cabozantinib en pacientes no caucásicos.

### Pacientes con insuficiencia renal

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

ARKUS® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia de cabozantinib en esta población.

### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la dosis recomendada de ARKUS® es de 40 mg una vez al día. Los pacientes deben ser controlados para detectar posibles reacciones adversas y se debe considerar ajustar o interrumpir la dosis, en caso de ser necesario. ARKUS® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia de cabozantinib en esta población.

### Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

### Población pediátrica

No se han establecido aún la seguridad y la eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Modo de administración**

ARKUS® se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. No administrar ARKUS® con alimentos; se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos dos horas antes y una hora después de tomar ARKUS®.

### **CONTRAINDICACIONES**

ARKUS® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento con ARKUS®, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de la terapia para determinar si se justifica la modificación de la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria y alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

Las reducciones y las interrupciones de la dosis a consecuencia de eventos adversos se produjeron en el 59,8% y el 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en estudios clínicos. En el 19,3% de los pacientes fueron requeridas dos reducciones de la dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 55 días, y de 38 días hasta la primera interrupción de dosis.

### ***Perforaciones y fístulas***

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales graves, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con cabozantinib.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) deben ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con ARKUS®, y deben ser monitorizados estrechamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas compatibles con la presencia de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos. La ocurrencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de ARKUS® debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

### ***Acontecimientos tromboembólicos***



Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib.

ARKUS® se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. ARKUS® se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

### ***Hemorragia***

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de cabozantinib.

Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado clínicamente significativo antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento con ARKUS®. No se debe administrar ARKUS® a pacientes que presenten o estén en riesgo de sufrir una hemorragia de consideración.

### ***Complicaciones en la cicatrización***

Se han observado complicaciones de cicatrización con la utilización de cabozantinib.

De ser posible, el tratamiento con ARKUS® se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida la cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con ARKUS® después de la intervención se debe basar en la evaluación clínica y la expectativa de lograrse una cicatrización adecuada de la herida. La administración de ARKUS® se debe interrumpir en pacientes con complicaciones en la cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

### ***Hipertensión***

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

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

### ***Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)***

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib.

Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ARKUS®. El tratamiento con ARKUS® debe reanudarse a una dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

### ***Proteinuria***

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

Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con ARKUS®. La administración de ARKUS® se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

### ***Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible***

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

El tratamiento con ARKUS® se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

### ***Prolongación del intervalo QT***

ARKUS® se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos.

Durante el tratamiento con ARKUS®, se debe considerar la monitorización periódica con ECG y determinación de electrolitos séricos (calcio, potasio y magnesio).

### ***Advertencias<sup>®</sup> sobre excipientes***

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

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

### *Efectos de otros medicamentos sobre cabozantinib*

#### *Inhibidores e inductores de CYP3A4*

La administración de ketoconazol -un inhibidor potente de CYP3A4- a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib e incrementó la exposición plasmática (ABC) de dosis únicas de cabozantinib. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y ARKUS® debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina -un inductor potente de CYP3A4- a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib y redujo la exposición plasmática (ABC) de dosis únicas de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales conteniendo hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con ARKUS®.

#### *Agentes modificadores del pH gástrico*

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol con una dosis única de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (ABC) de cabozantinib.

No está indicado el ajuste de la dosis al administrar en forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBPs, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, y antiácidos) con ARKUS®.

#### *Inhibidores de MRP2*

Los datos de estudios *in vitro* demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Se debe tener precaución con la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina) y ARKUS®.

#### *Quelantes de las sales biliares*

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

#### *Efectos de cabozantinib sobre otros medicamentos*

##### *Anticonceptivos esteroideos*

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de los esteroides anticonceptivos.

Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda que las pacientes que emplean ARKUS® utilicen un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

##### *Sustratos de la glucoproteína P*

Cabozantinib fue inhibidor, pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la Pgp administrados de forma conjunta.

Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de la Pgp (por ejemplo, fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban ARKUS®.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad y de la reproducción**

Cabozantinib no fue cancerígeno en modelos de ratón a una exposición ligeramente superior a la exposición terapéutica propuesta en humanos.

En una serie de pruebas de genotoxicidad, cabozantinib no mostró potencial mutagénico ni clastogénico.

Los estudios de fertilidad en ratas han mostrado una reducción de la fertilidad en machos y hembras. Asimismo, se ha observado hipoespermatogénesis en el perro por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista. Se han realizado estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos. En la rata, cabozantinib provocó pérdidas post-implantación, edema fetal, paladar hendido/labio leporino, aplasia cutánea y cola deforme o rudimentaria. En el conejo, cabozantinib provocó cambios en los tejidos blandos del feto (reducción del tamaño del bazo, lóbulo medio del pulmón de tamaño reducido o ausente) y un incremento de la incidencia fetal de malformaciones totales. Los NOAEL de los resultados de toxicidad embriofetal y teratogénica se situaron por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

Las ratas jóvenes (comparables a una población pediátrica >2 años de edad) que recibieron cabozantinib presentaron un aumento de los valores de leucocitos, una disminución de la hematopoyesis, sistema reproductor femenino puberal/inmaduro (sin retraso de la abertura vaginal), anomalías dentales, disminución de la densidad y del contenido mineral óseo, pigmentación hepática e hiperplasia nodular linfoide. Las manifestaciones en el útero/los ovarios y la disminución de la hematopoyesis fueron aparentemente pasajeras, mientras que los efectos sobre los parámetros óseos y la pigmentación hepática se mantuvieron. Las ratas jóvenes (que se correlacionan con una población pediátrica <2 años de edad) mostraron hallazgos relacionados con el tratamiento similares. Sin embargo, fueron aparentemente más sensibles a la toxicidad relacionada con cabozantinib a niveles de dosis comparables.

### **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres**

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

### **Embarazo**

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

No se debe utilizar ARKUS® durante el embarazo a menos que la situación clínica de la paciente requiera indefectiblemente el tratamiento con cabozantinib.

### **Lactancia**

Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ARKUS® y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completado el mismo.

### **Fertilidad**

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos.

Se debe aconsejar a los pacientes mujeres y varones que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento con ARKUS®.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Con el tratamiento con cabozantinib se han reportado reacciones adversas como fatiga y debilidad.

Se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con ARKUS®.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas graves más frecuentes asociadas con cabozantinib son dolor abdominal (3 %), derrame pleural (3 %), diarrea (2 %) y náuseas (2 %). Las reacciones

adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25 % de pacientes) incluyen: diarrea (74 %), fatiga (56 %), náuseas (50 %), disminución del apetito (46 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (42 %), hipertensión (37 %), vómitos (32 %), disminución de peso (31 %) y estreñimiento (25 %).

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

**Tabla 2: Reacciones adversas comunicadas con el uso de cabozantinib**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Ocasionales</b>	<b>Raras</b>
Infecciones e infestaciones		absceso	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia		
Trastornos endocrinos	hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia,	deshidratación	

	hipocalcemia, hiperbilirrubinemia		
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia, cefalea, mareos		convulsiones
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus	
Trastornos vasculares	hipertensión	embolia pulmonar	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia	dolor en la zona superior del abdomen, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides	fístula anal, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, piel seca	prurito, alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en una extremidad, espasmos		osteonecrosis de la mandíbula



	musculares, artralgia		
Trastornos renales y urinarios	proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia	edema periférico	
Exploraciones complementarias	disminución de peso, aumento de ALT, AST y FAL séricas, creatinina elevada, aumento de triglicéridos, hiperglucemia, hipoglucemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, GGT aumentada, amilasa elevada, colesterol elevado en sangre, lipasa elevada		

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

*Perforación gastrointestinal (GI)*

Se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición de las perforaciones GI fue de 10,0 semanas. Se han reportado asimismo casos de perforaciones letales.

#### *Fístulas*

Se notificaron fístulas en un 1,2 % de los pacientes tratados con cabozantinib, incluyendo fístulas anales, de grado 2 y 3. La mediana del tiempo hasta la aparición de las fístulas fue de 30,3 semanas.

#### *Hemorragia*

La incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado  $\geq 3$ ) fue de un 2,1 % en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición de estos eventos fue de 20,9 semanas. Ha habido reportes de hemorragias letales.

#### **Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas**

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html) y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273(CARE).

#### **SOBREDOSIFICACION**

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

En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de ARKUS® y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad sugerida al menos semanal, o más frecuentemente según se considere apropiado de acuerdo al criterio del médico tratante

para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**

***Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.***

## **CONSERVACIÓN**

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

## **PRESENTACIONES**

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

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

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

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

Elaborado en Nazarre 3446/54 C1417 - C.A.B.A.

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica

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

Fecha de última revisión:   /  /  



GRECO Olga Noemi  
CUIL 27113840973



Gador S.A.  
CUIT 30500987185  
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**ENVASE PRIMARIO**

**ARKUS® 20**  
**CABOZANTINIB 20 mg**  
Comprimidos recubiertos

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

GADOR S.A.

  
GRECO Olga Noemi  
CUIL 27113840973

  
Gador S.A.  
CUIT 30500987185  
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**ENVASE PRIMARIO**

**ARKUS® 40**  
**CABOZANTINIB 40 mg**  
Comprimidos recubiertos

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

GADOR S.A.

  
anmat

GRECO Olga Noemi  
CUIL 27113840973

  
anmat

Gador S.A.  
CUIT 30500987185  
Presidencia

  
anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**ENVASE PRIMARIO**

**ARKUS® 60**  
**CABOZANTINIB 60 mg**  
Comprimidos recubiertos

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

GADOR S.A.

  
GRECO Olga Noemi  
CUIL 27113840973

  
Gador S.A.  
CUIT 30500987185  
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**ARKUS®**  
**CABOZANTINIB 20 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**  
**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Contenido: 30 comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Cabozantinib (como cabozantinib (S)-malato 25,34 mg)	20,00 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina (tipo102)	30,68 mg
Lactosa monohidrato	15,54 mg
Croscarmelosa sódica	4,80 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	2,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,24 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Indigotina laca aluminica	0,001 mg
Laca aluminca de amarillo de quinoleina (CI 47005)	0,02 mg
Aquarius prime BAP218003 blanco <sup>1)</sup>	2,979 mg
Opadry FX silver 62W28547 <sup>2)</sup>	1,000 mg

1) Compuesto por: Hidroxipropilmetilcelulosa 1,81719 mg, Polietilenglicol 0,23832 mg, Polisorbato 80 0,02979 mg, Dióxido de titanio 0,8937 mg.

2) Compuesto por: Carboximetilcelulosa 0,485 mg, Maltodextrina 0,188 mg, Dextrosa monohidrato 0,152 mg, Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) 0,1 mg, Lecitina 0,075 mg

**POSOLOGIA:** Según prescripción médica.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

Lote N°:

Vencimiento:

**CONSERVACIÓN:** Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

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

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**GADOR S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Elaborado en Nazarre 3446/54, C.A.B.A.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N°

**Nota:** igual rótulo llevaran las presentaciones conteniendo 60, 500 y 1000, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.



anmat

HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233



anmat

ABENIACAR Adelmo Federico  
CUIL 20040940864



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**ARKUS®**  
**CABOZANTINIB 40 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**  
**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Contenido: 30 comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Cabozantinib (como cabozantinib (S)-malato 50,68 mg)	40,00 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina (tipo102)	61,36 mg
Lactosa monohidrato	31,08 mg
Croscarmelosa sódica	9,60 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	4,80 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,48 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Indigotina laca aluminica	0,003 mg
Aquarius prime BAP218003 blanco <sup>1)</sup>	5,997 mg
Opadry FX silver 62W28547 <sup>2)</sup>	1,000 mg

1) Compuesto por: Hidroxipropilmetilcelulosa 3,65817 mg, Polietilenglicol 0,47976 mg, Polisorbato 80 0,05997 mg, Dióxido de titanio 1,7991 mg.

2) Compuesto por: Carboximetilcelulosa 0,485 mg, Maltodextrina 0,188 mg, Dextrosa monohidrato 0,152 mg, Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) 0,1 mg, Lecitina 0,075 mg.

**POSOLOGIA:** Según prescripción médica.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

Lote N°:

Vencimiento:

**CONSERVACIÓN:** Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

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

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**GADOR S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Elaborado en Nazarre 3446/54, C.A.B.A.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N°

**Nota:** igual rótulo llevaran las presentaciones conteniendo 60, 500 y 1000, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.



anmat

HILAL Rosana María  
CUIL 27213100233



anmat

ABENIACAR Adelmo Federico  
CUIL 20040940864



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**ARKUS®**

**CABOZANTINIB 60 mg**

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Contenido: 30 comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina**

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Cabozantinib (como cabozantinib (S)-malato 76,02 mg)	60,00 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina (tipo102)	92,04 mg
Lactosa monohidrato	46,62 mg
Croscarmelosa sódica	14,40 mg
Hidroxipropilcelulosa (EXF)	7,20 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,72 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg
Oxido de hierro amarillo (CIN°77492)	0,165 mg
Aquarius prime BAP218003 blanco <sup>1)</sup>	8,835 mg
Opadry FX silver 62W28547 <sup>2)</sup>	1,000 mg

1) Compuesto por: Hidroxipropilmetilcelulosa 5,38935 mg, Polietilenglicol 0,7068 mg, Polisorbato 80 0,08835 mg, Dióxido de titanio 2,6505 mg.

2) Compuesto por: Carboximetilcelulosa 0,485 mg, Maltodextrina 0,188 mg, Dextrosa monohidrato 0,152 mg, Pigmento perlado con base de mica (CI77019/CI77891) 0,1 mg, Lecitina 0,075 mg.

**POSOLOGIA:** Según prescripción médica.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

Lote N°:

Vencimiento:

**CONSERVACIÓN:** Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

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

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**GADOR S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Elaborado en Nazarre 3446/54, C.A.B.A.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N°

**Nota:** igual rótulo llevaran las presentaciones conteniendo 60, 500 y 1000, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.



HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233



ABENIACAR Adelmo Federico  
CUIL 20040940864



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

3 de marzo de 2020

## DISPOSICIÓN N° 494

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

### CERTIFICADO N° 59174

#### TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000067-18-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
CABOZANTINIB 20 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO20 25,34 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	660171
CABOZANTINIB 40 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO40 50,68 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	660184
CABOZANTINIB 60 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO60 76,02 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	660197



SERRESE Fernando Ezequiel  
CUIL 20351122480

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  
Página 1184, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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





Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 03 DE FEBRERO DE 2020.-

**DISPOSICIÓN N° 494**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59174**

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: GADOR SA

Nº de Legajo de la empresa: 6073

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ARKUS 40

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
CABOZANTINIB 40 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 50,68 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 61,36 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 31,08 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 9,6 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILCELULOSA (EXF) 4,8 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,48 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1 INDIGOTINA LACA ALUMINICA 0,003 mg CUBIERTA 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,65817 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,47976 mg CUBIERTA 1 POLISORBATO 80 0,05997 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,7991 mg CUBIERTA 1 CARBOXIMETILCELULOSA 0,485 mg CUBIERTA 2 MALTODEXTRINA 0,188 mg CUBIERTA 2 DEXTROSA MONOHIDRATO 0,152 mg CUBIERTA 2 PIGMENTO PERLADO CON BASE DE MICA (CI 77019/CI 77891) 0,1 mg CUBIERTA 2 LECITINA 0,075 mg CUBIERTA 2
--

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 30, 60, 500 Y 1000, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

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

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: L01XE26

Acción terapéutica: Antineoplásico y agente inmunomodulador

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos que recibieron una terapia antiangiogénica previa.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### 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
GADOR S.A.	1256/16	RUTA 8 KM 60 CALLE 10 FRACCIÓN III PARCELA 7	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256/16	RUTA 8 KM 60 CALLE 10 FRACCIÓN III PARCELA 7	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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
GADOR S.A.	1256/16	RUTA 8 KM 60 CALLE 10 FRACCIÓN III PARCELA 7	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ARKUS 20

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

CABOZANTINIB 20 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 25,34 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 30,68 mg NÚCLEO 1  
LACTOSA MONOHIDRATO 15,54 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 4,8 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILCELULOSA (EXF) 2,4 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,24 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1  
INDIGOTINA LACA ALUMINICA 0,001 mg CUBIERTA 1  
LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI 47005) 0,02 mg CUBIERTA 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,81719 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 0,23832 mg CUBIERTA 1  
POLISORBATO 80 0,02979 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 0,8937 mg CUBIERTA 1  
CARBOXIMETILCELULOSA 0,485 mg CUBIERTA 2  
MALTODEXTRINA 0,188 mg CUBIERTA 2  
DEXTROSA MONOHIDRATO 0,152 mg CUBIERTA 2  
PIGMENTO PERLADO CON BASE DE MICA (CI 77019/CI 77891) 0,1 mg CUBIERTA 2  
LECITINA 0,075 mg CUBIERTA 2

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PCTFE (ACLAR)

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

**Productos Médicos**  
Av. Beigrano 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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 30, 60, 500 Y 1000,  
SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO  
EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: L01XE26

Acción terapéutica: Antineoplásico y agente inmunomodulador

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales  
(CCR) avanzado en adultos que recibieron una terapia antiangiogénica previa.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### 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

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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

GADOR S.A.	1256/16	RUTA 8 KM 60 CALLE 10 FRACCIÓN III PARCELA 7	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256/16	RUTA 8 KM 60 CALLE 10 FRACCIÓN III PARCELA 7	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 Y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256/16	RUTA 8 KM 60 CALLE 10 FRACCIÓN III PARCELA 7	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ARKUS 60

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 76,02 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 46,62 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILCELULOSA (EXF) 7,2 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,72 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 92,04 mg NÚCLEO 1,  
CROSCARMELOSA SODICA 14,4 mg NÚCLEO 1  
CARBOXIMETILCELULOSA 0,485 mg CUBIERTA 2  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 5,38935 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 0,7068 mg CUBIERTA 1  
POLISORBATO 80 0,08835 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 2,6505 mg CUBIERTA 1  
MALTODEXTRINA 0,188 mg CUBIERTA 2  
DEXTROSA MONOHIDRATO 0,152 mg CUBIERTA 2  
PIGMENTO PERLADO CON BASE DE MICA (CI 77019/CI 77891) 0,1 mg CUBIERTA 2  
LECITINA 0,075 mg CUBIERTA 2  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,165 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: **BLISTER ALU/PCTFE (ACLAR)**

Contenido por envase primario: **10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Accesorios: **No corresponde**

Contenido por envase secundario: **ENVASES CONTENIENDO 30, 60, 500 Y 1000, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO**

Presentaciones: **30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO**

Período de vida útil: **24 MESES**

Conservación a temperatura ambiente: **Hasta 30° C**

Otras condiciones de conservación: **No corresponde**

**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**

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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Código ATC: L01XE26

Acción terapéutica: Antineoplásico y agente inmunomodulador

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos que recibieron una terapia antiangiogénica previa.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### 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
GADOR S.A.	1256/16	RUTA 8 KM 60 CALLE 10 FRACCIÓN III PARCELA 7	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256/16	RUTA 8 KM 60 CALLE 10 FRACCIÓN III PARCELA 7	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	1306/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256/16	RUTA 8 KM 60 CALLE 10 FRACCIÓN III PARCELA 7	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0600 - <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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------	--------------------	-----------------	----------------------------------	------------------------

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000067-18-8



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