



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5043-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 14 de Junio de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000318-20-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000318-20-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF 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 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 LABORATORIOS RICHMOND SACIF 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 CIDEBIN 40 - CIDEBIN 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 LABORATORIOS RICHMOND SACIF.

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_VERSION05.PDF / 0 - 28/03/2022 17:08:29, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 28/03/2022 17:08:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 28/03/2022 17:08:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 28/03/2022 17:08:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 28/03/2022 17:08:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 28/03/2022 17:08:29 .

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 LABORATORIOS RICHMOND SACIF deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 18/03/2022 13:17:03 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. Inscribase 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° 1-0047-2000-000318-20-6

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.06.14 17:35:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

CIDEBIN® 60
CABOZANTINIB 60 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

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

| | |
|---|-----------|
| Cabozantinib (como S-malato) | 60,00 mg* |
| Celulosa microcristalina | 80,785 mg |
| Lactosa anhidra | 45,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 13,50 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 6,75 mg |
| Dióxido de Silicio | 0,675 mg |
| Estearato de magnesio | 2,25 mg |
| Hipromelosa 2910/5** | 1,950 mg |
| Polietilenglicol 8000** | 0,540 mg |
| Talco** | 2,400 mg |
| Dióxido de Titanio** | 0,096 mg |
| Lactosa Monohidrato** | 0,966 mg |
| Óxido de hierro Amarillo (CI N°77492)** | 0,048 mg |

*60,00 mg de Cabozantinib (como S-malato) equivalente a 76,04 mg de Cabozantinib S-malato

** Se refiere a los componentes del Opadry II amarillo

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaboración y acondicionamiento primario en:

LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

Acondicionamiento secundario en:

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires

LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

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



Este Medicamento
es Libre de Gluten

“Fecha de revisión última.....”



ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**CIDEBIN® 40
CABOZANTINIB 40 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

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

| | |
|---|-----------|
| Cabozantinib (como S-malato) | 40,00 mg* |
| Celulosa microcristalina | 53,86 mg |
| Lactosa anhidra | 30,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 9,00 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 4,50 mg |
| Dióxido de Silicio | 0,45 mg |
| Estearato de magnesio | 1,50 mg |
| Hipromelosa 2910/5** | 1,300 mg |
| Polietilenglicol 8000** | 0,360 mg |
| Talco** | 1,600 mg |
| Dióxido de Titanio** | 0,064 mg |
| Lactosa Monohidrato** | 0,644 mg |
| Óxido de hierro Amarillo (CI N°77492)** | 0,032 mg |

*40,00 mg de Cabozantinib (como S-malato) equivalente a 50,69 mg de Cabozantinib S-malato

** Se refiere a los componentes del Opadry II amarillo

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD**

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaboración y acondicionamiento primario en:
LABORATORIO DONATO, ZURLO &. Cía SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

Acondicionamiento secundario en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires

LABORATORIO DONATO, ZURLO &. Cía SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

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

“Fecha de revisión última.....”



Este Medicamento
es Libre de Gluten



anmat

ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz
CUIL₂ 27127244060



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**CIDEBIN® 60
CABOZANTINIB 60 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



anmat

ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060

1



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**CIDEBIN® 40
CABOZANTINIB 40 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



anmat

ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060

1



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

CIDEBIN® 40
CABOZANTINIB 40 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CIDEBIN® 60
CABOZANTINIB 60 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Cada comprimido recubierto de CIDEBIN® 40 contiene:

| | |
|---|-----------|
| Cabozantinib (como S-malato) | 40,00 mg* |
| Celulosa microcristalina | 53,86 mg |
| Lactosa anhidra | 30,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 9,00 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 4,50 mg |
| Dióxido de silicio | 0,45 mg |
| Estearato de magnesio | 1,50 mg |
| Hipromelosa 2910/5** | 1,300 mg |
| Polietilenglicol 8000** | 0,360 mg |
| Talco** | 1,600 mg |
| Dióxido de titanio** | 0,064 mg |
| Lactosa monohidrato ** | 0,644 mg |
| Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)** | 0,032 mg |

**40,00 mg de Cabozantinib (como S-malato) equivalen a 50,69 mg de Cabozantinib S-malato.*

*** se refiere a los componentes del Opadry II amarillo*

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de CIDEBIN® 60 contiene:

| | |
|---|-----------|
| Cabozantinib (como S-malato) | 60,00 mg* |
| Celulosa microcristalina | 80,785 mg |
| Lactosa anhidra | 45,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 13,50 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 6,75 mg |
| Dióxido de silicio | 0,675 mg |
| Estearato de magnesio | 2,25 mg |
| Hipromelosa 2910/5** | 1,950 mg |
| Polietilenglicol 8000** | 0,540 mg |
| Talco** | 2,400 mg |
| Dióxido de titanio** | 0,096 mg |
| Lactosa monohidrato ** | 0,966 mg |
| Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)** | 0,048 mg |

*60,00 mg de Cabozantinib (como S-malato) equivalen a 76,04 mg de Cabozantinib S-malato.

** se refiere a los componentes del Opadry II amarillo

ACCIÓN TERAPÉUTICA

CIDEBIN® es un agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE26

INDICACIONES

Carcinoma de células renales (CCR)

CIDEBIN® está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado
- Pacientes con Carcinoma de Células Renales, como primera línea de tratamiento en combinación con nivolumab

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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 fármacoresistencia 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.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

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).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para el CCR y el CHC, la dosis recomendada de CIDEBIN® 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.

La dosis recomendada de CIDEBIN® en combinación con nivolumab se describe en la siguiente tabla:

Tabla 1: Dosis recomendada de CIDEBIN® en combinación con Nivolumab

| Dosis recomendada | Duración del tratamiento |
|---|---|
| CIDEBIN® 40 mg una vez al día sin alimentos | Hasta que la enfermedad haya progresado o la toxicidad sea inaceptable |
| Nivolumab 240 mg cada 2 semanas (30 minutos de infusión intra-venosa) o 480 mg cada 4 semanas (30 minutos de infusión intra-venosa) | Hasta que la enfermedad haya progresado o la toxicidad sea inaceptable hasta por 2 años |

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 CIDEBIN® (ver la Tabla 2). 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, 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 2: Modificaciones recomendadas de la dosis de CIDEBIN® según las reacciones adversas

| Reacción adversa e intensidad | Modificación del tratamiento |
|---|---|
| Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente | Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Añadir medidas terapéuticas de apoyo según lo 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 hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. |

| | |
|---|---|
| Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica) | Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. |
| Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica) | Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CIDEBIN®. |
| Osteonecrosis de la mandíbula | Interrumpir el tratamiento |

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de la terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Tabla 3: Reducciones de dosis recomendadas para CIDEBIN® de acuerdo a Reacciones Adversas

Hasta la resolución/mejora (ej.: retorno a línea basal o resolución de Grado 1) de una reacción adversa, reducir la dosis de la siguiente manera:

| Dosis recomendada | Primera reducción de dosis | Segunda reducción de dosis |
|---|----------------------------|----------------------------|
| CIDEBIN® 60 mg por día | 40 mg por día | 20 mg por día* |
| CIDEBIN® 40 mg por día en combinación con nivolumab | 20 mg por día | 20 mg día por medio* |

* Si anteriormente recibió la dosis más baja, reanude a la misma dosis. Si no se tolera la dosis más baja, suspenda CIDEBIN®

Discontinuar permanentemente CIDEBIN® por alguna de estas causas:

- Hemorragia severa
- Desarrollo de perforaciones gastrointestinales (GI) fistulas de Grado 4
- Infarto agudo de miocardio o eventos tromboembólicos arteriales o venosos que requieran intervención médica.

- Hipertensión severa que no pueda ser controlada con terapia anti-hipertensiva o crisis de hipertensión
- Síndrome nefrótico
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Tabla 4: Modificaciones específicas de dosis recomendadas para Reacciones Adversas Hepáticas por combinación

La siguiente tabla representa las modificaciones de dosis que son diferentes de aquellas descritas anteriormente para CIDEBIN® o en las indicaciones posológicas para la combinación:

| | | |
|---------------------------------------|--|---|
| CIDEBIN® en combinación con nivolumab | ALT o AST >3 veces ULN pero ≤10 veces ULN con bilirrubina total concurrente <2 veces ULN | Interrumpir ^a ambos CIDEBIN® y nivolumab hasta la recuperación por Reacciones Adversas ^b a Grados 0 a 1 |
| | ALT o AST >10 veces ULN o >3 veces ULN con bilirrubina total concurrente ≥2 veces ULN | Discontinuar CIDEBIN® y nivolumab de manera permanente |

^a Considerar la terapia con corticosteroides para reacciones adversas hepáticas si CIDEBIN® es interrumpido o discontinuado al ser administrado en combinación con nivolumab.

^b Luego de la recuperación, se puede considerar la reexposición de ambos CIDEBIN® y nivolumab. De optar por la reexposición de nivolumab con o sin CIDEBIN®, refiérase al prospecto de nivolumab.

Al administrar CIDEBIN® en combinación con nivolumab para el tratamiento de CCR, refiérase al prospecto de nivolumab.

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 renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

Modo de administración

Trague los comprimidos de CIDEBIN® enteros. No triture los comprimidos de CIDEBIN®.

Los pacientes no deben ingerir ningún alimento durante al menos 2 horas antes y al menos 1 hora después de tomar CIDEBIN®.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Dado que la mayoría de las reacciones adversas se manifiestan en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se 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).

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.

Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. No se recomienda el uso de CIDEBIN® 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.

Hepatotoxicidad

CIDEBIN® en combinación con nivolumab puede causar toxicidad hepática frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST de grados 3 y 4 en comparación con CIDEBIN® solo.

Monitoree las enzimas hepáticas antes de iniciar y periódicamente durante el tratamiento. Considere una monitorización más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación con cuando los fármacos se administran como agentes únicos. Para las enzimas hepáticas elevadas, interrumpa CIDEBIN® y nivolumab y considere la administración de corticosteroides.

Encefalopatía hepática

En un estudio clínico 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.

Fístulas y perforaciones gastrointestinales

Se han observado perforaciones y fístulas 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

Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor bucal 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).

Diarrea

Se produjo diarrea en el 63% de los pacientes tratados con CIDEBIN®. Se produjo diarrea de Grado 3 en 11% de los pacientes tratados con CIDEBIN®. Interrumpa CIDEBIN® hasta la mejoría a Grado 1 y reinicie el tratamiento con CIDEBIN® a dosis reducida para la diarrea intolerable de Grado 2, diarrea Grado 3 que no pueda ser manejada con tratamiento estándares para la diarrea o diarrea Grado 4.

Eventos tromboembólicos

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

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 producido hemorragias graves y mortales con el uso de Cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten o estén en riesgo de sufrir una hemorragia considerable.

En un estudio clínico de CHC, se notificaron acontecimientos hemorrágicos letales con una mayor incidencia con cabozantinib que con placebo. Los factores de riesgo que predisponen a la hemorragia grave en la población con CHC avanzado pueden incluir la invasión tumoral de los vasos sanguíneos principales y la presencia de cirrosis hepática subyacente que provoca varices esofágicas, hipertensión portal y trombocitopenia. En el estudio clínico se excluyeron a los pacientes con tratamiento concomitante anticoagulante o con antiagregantes plaquetarios. También se excluyeron del estudio a los sujetos con varices no tratadas o tratadas de forma incompleta, varices con sangrado o alto riesgo de sangrado.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Trombocitopenia

En un estudio clínico 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 presión 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

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

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 (SLPR)

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).

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

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

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. 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.

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, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Excipientes

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

Insuficiencia suprarrenal

CIDEBIN® en combinación con nivolumab puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o más alta, iniciar tratamiento sintomático, incluyendo terapia de reemplazo hormonal de acuerdo a la recomendación clínica. Interrumpa CIDEBIN® y/o nivolumab dependiendo de la severidad.

La insuficiencia suprarrenal ocurrió en 4.7% (15/320) de los pacientes con CCR que recibieron CIDEBIN® con nivolumab, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.2%), y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de CIDEBIN® y nivolumab en 0.9% e interrupción de CIDEBIN® y nivolumab en 2.8% de los pacientes con CCR.

Aproximadamente 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 27% (n=4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que CIDEBIN® con nivolumab fue interrumpido por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento luego de la mejora de los síntomas; de todos estos (n=6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de insuficiencia suprarrenal.

Toxicidad embrionofetal

Basándose en datos de estudios en animales y su mecanismo de acción, CIDEBIN® puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. La administración de cabozantinib a animales preñados durante la organogénesis resultaron en embriofetalidad a una exposición por debajo de aquellas que ocurrieron clínicamente a la dosis recomendada, y con un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas en ratas y variaciones viscerales y malformaciones en conejos.

Advierta a mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial en el feto. Advierta a mujeres de potencial reproductivo el uso efectivo de anticonceptivos durante el tratamiento con CIDEBIN® y por 4 meses luego de la última dosis.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

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

En estudios de toxicidad de hasta seis meses de duración con dosis repetidas en la rata y en el perro, los órganos diana de la toxicidad fueron: el tracto gastrointestinal, la médula ósea, los tejidos linfoides, el riñón y los tejidos suprarrenales y del aparato reproductor. El nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de estos hallazgos se situó por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

En una serie de pruebas de genotoxicidad, cabozantinib no mostró potencial mutagénico ni clastogénico. El potencial carcinogénico de cabozantinib se ha evaluado en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. En un estudio de 2 años de potencial carcinogénico de la rata, los hallazgos neoplásicos relacionados con cabozantinib consistieron en un aumento de la incidencia de feocromocitoma benigno, solo o en combinación con feocromocitoma maligno/feocromocitoma maligno complejo de la médula suprarrenal en ambos sexos con exposiciones muy por debajo de la exposición prevista en seres humanos. Se desconoce la relevancia clínica de las lesiones neoplásicas observadas en ratas, pero es probable que sea baja.

Cabozantinib no fue cancerígeno en el modelo del ratón rasH2 a una exposición ligeramente superior a la exposición terapéutica propuesta en humanos.

Los estudios de fertilidad en ratas han mostrado una reducción de la fertilidad en machos y hembras. Asimismo, se ha observado hipoespermatogénesis en el perro por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

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

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 similares relacionados con el tratamiento. Sin embargo, fueron aparentemente más sensibles a la toxicidad relacionada con cabozantinib a niveles de dosis comparables.

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.

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. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse “métodos anticonceptivos eficaces”, deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera.

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.

Población pediátrica

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves asociadas con el medicamento más frecuentes en la población con CCR (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, hipertensión, deshidratación, hiponatremia, náuseas, apetito disminuido, embolismo, fatiga, hipomagnesemia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP).

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos en pacientes tratados con cabozantinib

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy Frecuentes | Frecuentes | Poco Frecuentes | No conocida |
|---|--|---|--------------------------|------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | absceso | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | anemia | Trombocitopenia, neutropenia | linfopenia | |
| Trastornos endócrinos | hipotiroidismo | | | |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | Apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia | Deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia | | |
| Trastorno del sistema nervioso | Disgeusia, cefalea, mareos | Neuropatía periférica sensitiva | convulsiones | Accidente cerebrovascular |
| Trastornos del oído y el laberinto | | tinnitus | | |
| Trastornos cardíacos | | | | Infarto del miocardio |
| Trastornos vasculares | Hipertensión, hemorragia | Trombosis venosa, trombosis arterial | | Aneurisma y disecciones arteriales |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disfonía, disnea, tos | Embolia pulmonar | | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen | perforación gastrointestinal, fístula, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca | pancreatitis, glosodinia | |
| Trastornos hepatobiliares | | encefalopatía hepática | hepatitis colestática | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | síndrome de eritrodisestesia | prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, | | |

| | | | | |
|--|---|---|------------------------------------|--|
| | palmoplantar, erupción | cambios de color del pelo | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | dolor en una extremidad | espasmos musculares, artralgia | osteonecrosis de la mandíbula | |
| Trastornos renales y urinarios | | proteinuria | Insuficiencia renal aguda | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico | | | |
| Exploraciones complementarias | 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, disminución del recuento de leucocitos en sangre | aumento de triglicéridos en sangre | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | herida complicada | |

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

La administración diaria repetida con 140 mg de cabozantinib durante 19 días dio como resultado una acumulación media de cabozantinib (basada en el AUC) 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_{max} y AUC (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.

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.

Metabolismo

Cabozantinib se metabolizó *in vivo*. Hubo cuatro metabolitos presentes en el plasma a exposiciones (AUC) 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 el contrario, 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 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 cabozantinib-14C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radiactividad administrada, siendo el 54 % en heces y el 27 % en orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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 cuadrados mínimos para cabozantinib en plasma, C_{max} y AUC_{0-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%; AUC_{0-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%; AUC_{0-inf} 79,61% a 140,11%), para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado sujetos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En base a un análisis farmacocinético de población integrado por 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 e insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada, según los criterios del NCI- ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). La farmacocinética de cabozantinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Raza

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

Interacciones medicamentosas

Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) 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.

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de RIN.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (IC₅₀ = 7,0 μM), 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 prevenir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 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 RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

CIDEBIN® 40: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

CIDEBIN® 60: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaboración y acondicionamiento primario en:
LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía. SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

Acondicionamiento secundario en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires

LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía. SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

**Este producto está bajo un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es
garantizar la seguridad y protección de los pacientes.**

**Ante cualquier inconveniente con el medicamento, el paciente puede
comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al
correo farmacovigilancia@richmondlab.com**

**También podrá ponerse en contacto con nuestro
Programa de Asistencia al paciente – Oncología
Teléfonos:
0800-777-7224
15 2459-2170**

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

“Fecha de la última revisión”



**Este Medicamento
es Libre de Gluten**

**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**



**ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136**



**ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060**



PROYECTO DE PROSPECTO

CIDEBIN® 40
CABOZANTINIB 40 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CIDEBIN® 60
CABOZANTINIB 60 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Cada comprimido recubierto de CIDEBIN® 40 contiene:

| | |
|---|-----------|
| Cabozantinib (como S-malato) | 40,00 mg* |
| Celulosa microcristalina | 53,86 mg |
| Lactosa anhidra | 30,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 9,00 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 4,50 mg |
| Dióxido de silicio | 0,45 mg |
| Estearato de magnesio | 1,50 mg |
| Hipromelosa 2910/5** | 1,300 mg |
| Polietilenglicol 8000** | 0,360 mg |
| Talco** | 1,600 mg |
| Dióxido de titanio** | 0,064 mg |
| Lactosa monohidrato ** | 0,644 mg |
| Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)** | 0,032 mg |

**40,00 mg de Cabozantinib (como S-malato) equivalen a 50,69 mg de Cabozantinib S-malato.*

*** se refiere a los componentes del Opadry II amarillo*

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de CIDEBIN® 60 contiene:

| | |
|---|-----------|
| Cabozantinib (como S-malato) | 60,00 mg* |
| Celulosa microcristalina | 80,785 mg |
| Lactosa anhidra | 45,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 13,50 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 6,75 mg |
| Dióxido de silicio | 0,675 mg |
| Estearato de magnesio | 2,25 mg |
| Hipromelosa 2910/5** | 1,950 mg |
| Polietilenglicol 8000** | 0,540 mg |
| Talco** | 2,400 mg |
| Dióxido de titanio** | 0,096 mg |
| Lactosa monohidrato ** | 0,966 mg |
| Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)** | 0,048 mg |

*60,00 mg de Cabozantinib (como S-malato) equivalen a 76,04 mg de Cabozantinib S-malato.

** se refiere a los componentes del Opadry II amarillo

ACCIÓN TERAPÉUTICA

CIDEBIN® es un agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE26

INDICACIONES

Carcinoma de células renales (CCR)

CIDEBIN® está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado
- Pacientes con Carcinoma de Células Renales, como primera línea de tratamiento en combinación con nivolumab

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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 fármacoresistencia 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 quinasa, 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.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

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).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para el CCR y el CHC, la dosis recomendada de CIDEBIN® 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.

La dosis recomendada de CIDEBIN® en combinación con nivolumab se describe en la siguiente tabla:

Tabla 1: Dosis recomendada de CIDEBIN® en combinación con Nivolumab

| Dosis recomendada | Duración del tratamiento |
|---|---|
| CIDEBIN® 40 mg una vez al día sin alimentos | Hasta que la enfermedad haya progresado o la toxicidad sea inaceptable |
| Nivolumab 240 mg cada 2 semanas (30 minutos de infusión intra-venosa) o 480 mg cada 4 semanas (30 minutos de infusión intra-venosa) | Hasta que la enfermedad haya progresado o la toxicidad sea inaceptable hasta por 2 años |

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 CIDEBIN® (ver la Tabla 2). 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, 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 2: Modificaciones recomendadas de la dosis de CIDEBIN® según las reacciones adversas

| Reacción adversa e intensidad | Modificación del tratamiento |
|---|---|
| Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente | Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Añadir medidas terapéuticas de apoyo según lo 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 hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. |

| | |
|---|---|
| Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica) | Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. |
| Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica) | Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CIDEBIN®. |
| Osteonecrosis de la mandíbula | Interrumpir el tratamiento |

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de la terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Tabla 3: Reducciones de dosis recomendadas para CIDEBIN® de acuerdo a Reacciones Adversas

Hasta la resolución/mejora (ej.: retorno a línea basal o resolución de Grado 1) de una reacción adversa, reducir la dosis de la siguiente manera:

| Dosis recomendada | Primera reducción de dosis | Segunda reducción de dosis |
|---|----------------------------|----------------------------|
| CIDEBIN® 60 mg por día | 40 mg por día | 20 mg por día* |
| CIDEBIN® 40 mg por día en combinación con nivolumab | 20 mg por día | 20 mg día por medio* |

* Si anteriormente recibió la dosis más baja, reanude a la misma dosis. Si no se tolera la dosis más baja, suspenda CIDEBIN®

Discontinuar permanentemente CIDEBIN® por alguna de estas causas:

- Hemorragia severa
- Desarrollo de perforaciones gastrointestinales (GI) fistulas de Grado 4
- Infarto agudo de miocardio o eventos tromboembólicos arteriales o venosos que requieran intervención médica.

- Hipertensión severa que no pueda ser controlada con terapia anti-hipertensiva o crisis de hipertensión
- Síndrome nefrótico
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Tabla 4: Modificaciones específicas de dosis recomendadas para Reacciones Adversas Hepáticas por combinación

La siguiente tabla representa las modificaciones de dosis que son diferentes de aquellas descritas anteriormente para CIDEBIN® o en las indicaciones posológicas para la combinación:

| | | |
|---------------------------------------|--|---|
| CIDEBIN® en combinación con nivolumab | ALT o AST >3 veces ULN pero ≤10 veces ULN con bilirrubina total concurrente <2 veces ULN | Interrumpir ^a ambos CIDEBIN® y nivolumab hasta la recuperación por Reacciones Adversas ^b a Grados 0 a 1 |
| | ALT o AST >10 veces ULN o >3 veces ULN con bilirrubina total concurrente ≥2 veces ULN | Discontinuar CIDEBIN® y nivolumab de manera permanente |

^a Considerar la terapia con corticosteroides para reacciones adversas hepáticas si CIDEBIN® es interrumpido o discontinuado al ser administrado en combinación con nivolumab.

^b Luego de la recuperación, se puede considerar la reexposición de ambos CIDEBIN® y nivolumab. De optar por la reexposición de nivolumab con o sin CIDEBIN®, refiérase al prospecto de nivolumab.

Al administrar CIDEBIN® en combinación con nivolumab para el tratamiento de CCR, refiérase al prospecto de nivolumab.

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 renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

Modo de administración

Trague los comprimidos de CIDEBIN® enteros. No triture los comprimidos de CIDEBIN®.

Los pacientes no deben ingerir ningún alimento durante al menos 2 horas antes y al menos 1 hora después de tomar CIDEBIN®.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Dado que la mayoría de las reacciones adversas se manifiestan en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se 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).

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.

Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. No se recomienda el uso de CIDEBIN® 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.

Hepatotoxicidad

CIDEBIN® en combinación con nivolumab puede causar toxicidad hepática frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST de grados 3 y 4 en comparación con CIDEBIN® solo.

Monitoree las enzimas hepáticas antes de iniciar y periódicamente durante el tratamiento. Considere una monitorización más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación con cuando los fármacos se administran como agentes únicos. Para las enzimas hepáticas elevadas, interrumpa CIDEBIN® y nivolumab y considere la administración de corticosteroides.

Encefalopatía hepática

En un estudio clínico 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.

Fístulas y perforaciones gastrointestinales

Se han observado perforaciones y fístulas 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

Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor bucal 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).

Diarrea

Se produjo diarrea en el 63% de los pacientes tratados con CIDEBIN®. Se produjo diarrea de Grado 3 en 11% de los pacientes tratados con CIDEBIN®. Interrumpa CIDEBIN® hasta la mejoría a Grado 1 y reinicie el tratamiento con CIDEBIN® a dosis reducida para la diarrea intolerable de Grado 2, diarrea Grado 3 que no pueda ser manejada con tratamiento estándares para la diarrea o diarrea Grado 4.

Eventos tromboembólicos

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

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 producido hemorragias graves y mortales con el uso de Cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten o estén en riesgo de sufrir una hemorragia considerable.

En un estudio clínico de CHC, se notificaron acontecimientos hemorrágicos letales con una mayor incidencia con cabozantinib que con placebo. Los factores de riesgo que predisponen a la hemorragia grave en la población con CHC avanzado pueden incluir la invasión tumoral de los vasos sanguíneos principales y la presencia de cirrosis hepática subyacente que provoca varices esofágicas, hipertensión portal y trombocitopenia. En el estudio clínico se excluyeron a los pacientes con tratamiento concomitante anticoagulante o con antiagregantes plaquetarios. También se excluyeron del estudio a los sujetos con varices no tratadas o tratadas de forma incompleta, varices con sangrado o alto riesgo de sangrado.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Trombocitopenia

En un estudio clínico 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 presión 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

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

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 (SLPR)

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).

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

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

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. 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.

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, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Excipientes

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

Insuficiencia suprarrenal

CIDEBIN® en combinación con nivolumab puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o más alta, iniciar tratamiento sintomático, incluyendo terapia de reemplazo hormonal de acuerdo a la recomendación clínica. Interrumpa CIDEBIN® y/o nivolumab dependiendo de la severidad.

La insuficiencia suprarrenal ocurrió en 4.7% (15/320) de los pacientes con CCR que recibieron CIDEBIN® con nivolumab, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.2%), y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de CIDEBIN® y nivolumab en 0.9% e interrupción de CIDEBIN® y nivolumab en 2.8% de los pacientes con CCR.

Aproximadamente 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 27% (n=4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que CIDEBIN® con nivolumab fue interrumpido por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento luego de la mejora de los síntomas; de todos estos (n=6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de insuficiencia suprarrenal.

Toxicidad embrionofetal

Basándose en datos de estudios en animales y su mecanismo de acción, CIDEBIN® puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. La administración de cabozantinib a animales preñados durante la organogénesis resultaron en embriofetalidad a una exposición por debajo de aquellas que ocurrieron clínicamente a la dosis recomendada, y con un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas en ratas y variaciones viscerales y malformaciones en conejos.

Advierta a mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial en el feto. Advierta a mujeres de potencial reproductivo el uso efectivo de anticonceptivos durante el tratamiento con CIDEBIN® y por 4 meses luego de la última dosis.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

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

En estudios de toxicidad de hasta seis meses de duración con dosis repetidas en la rata y en el perro, los órganos diana de la toxicidad fueron: el tracto gastrointestinal, la médula ósea, los tejidos linfoides, el riñón y los tejidos suprarrenales y del aparato reproductor. El nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de estos hallazgos se situó por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

En una serie de pruebas de genotoxicidad, cabozantinib no mostró potencial mutagénico ni clastogénico. El potencial carcinogénico de cabozantinib se ha evaluado en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. En un estudio de 2 años de potencial carcinogénico de la rata, los hallazgos neoplásicos relacionados con cabozantinib consistieron en un aumento de la incidencia de feocromocitoma benigno, solo o en combinación con feocromocitoma maligno/feocromocitoma maligno complejo de la médula suprarrenal en ambos sexos con exposiciones muy por debajo de la exposición prevista en seres humanos. Se desconoce la relevancia clínica de las lesiones neoplásicas observadas en ratas, pero es probable que sea baja.

Cabozantinib no fue cancerígeno en el modelo del ratón rasH2 a una exposición ligeramente superior a la exposición terapéutica propuesta en humanos.

Los estudios de fertilidad en ratas han mostrado una reducción de la fertilidad en machos y hembras. Asimismo, se ha observado 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 postimplantación, 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 similares relacionados con el tratamiento. Sin embargo, fueron aparentemente más sensibles a la toxicidad relacionada con cabozantinib a niveles de dosis comparables.

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.

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. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse “métodos anticonceptivos eficaces”, deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera.

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.

Población pediátrica

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves asociadas con el medicamento más frecuentes en la población con CCR (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, hipertensión, deshidratación, hiponatremia, náuseas, apetito disminuido, embolismo, fatiga, hipomagnesemia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP).

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos en pacientes tratados con cabozantinib

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy Frecuentes | Frecuentes | Poco Frecuentes | No conocida |
|---|--|---|--------------------------|------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | absceso | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | anemia | Trombocitopenia, neutropenia | linfopenia | |
| Trastornos endócrinos | hipotiroidismo | | | |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | Apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia | Deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia | | |
| Trastorno del sistema nervioso | Disgeusia, cefalea, mareos | Neuropatía periférica sensitiva | convulsiones | Accidente cerebrovascular |
| Trastornos del oído y el laberinto | | tinnitus | | |
| Trastornos cardíacos | | | | Infarto del miocardio |
| Trastornos vasculares | Hipertensión, hemorragia | Trombosis venosa, trombosis arterial | | Aneurisma y disecciones arteriales |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disfonía, disnea, tos | Embolia pulmonar | | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen | perforación gastrointestinal, fístula, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca | pancreatitis, glosodinia | |
| Trastornos hepatobiliares | | encefalopatía hepática | hepatitis colestática | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | síndrome de eritrodisestesia | prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, | | |

| | | | | |
|--|---|---|------------------------------------|--|
| | palmoplantar, erupción | cambios de color del pelo | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | dolor en una extremidad | espasmos musculares, artralgia | osteonecrosis de la mandíbula | |
| Trastornos renales y urinarios | | proteinuria | Insuficiencia renal aguda | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico | | | |
| Exploraciones complementarias | 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, disminución del recuento de leucocitos en sangre | aumento de triglicéridos en sangre | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | herida complicada | |

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

La administración diaria repetida con 140 mg de cabozantinib durante 19 días dio como resultado una acumulación media de cabozantinib (basada en el AUC) 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_{max} y AUC (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.

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.

Metabolismo

Cabozantinib se metabolizó *in vivo*. Hubo cuatro metabolitos presentes en el plasma a exposiciones (AUC) 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 el contrario, 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 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 cabozantinib-14C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radiactividad administrada, siendo el 54 % en heces y el 27 % en orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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 cuadrados mínimos para cabozantinib en plasma, C_{max} y AUC_{0-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%; AUC_{0-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%; AUC_{0-inf} 79,61% a 140,11%), para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado sujetos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En base a un análisis farmacocinético de población integrado por 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 e insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada, según los criterios del NCI- ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). La farmacocinética de cabozantinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Raza

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

Interacciones medicamentosas

Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) 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.

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de RIN.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (IC₅₀ = 7,0 µM), 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 prevenir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 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 RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

CIDEBIN® 40: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

CIDEBIN® 60: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaboración y acondicionamiento primario en:
LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía. SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

Acondicionamiento secundario en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires

LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía. SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

**Este producto está bajo un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es
garantizar la seguridad y protección de los pacientes.**

**Ante cualquier inconveniente con el medicamento, el paciente puede
comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al
correo farmacovigilancia@richmondlab.com**

**También podrá ponerse en contacto con nuestro
Programa de Asistencia al paciente – Oncología
Teléfonos:
0800-777-7224
15 2459-2170**

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

“Fecha de la última revisión”



**Este Medicamento
es Libre de Gluten**

**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**



**ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136**



**ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060**



21 de junio de 2022

DISPOSICIÓN N° 5043**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59685****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000318-20-6****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

| | | |
|--|-----------------------|--------|
| CABOZANTINIB 40 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO40 RECUBIERTO | 50,69 mg - COMPRIMIDO | 670439 |
| CABOZANTINIB 60 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO60 RECUBIERTO | 76,04 mg - COMPRIMIDO | 670442 |



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
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 21 DE JUNIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 5043

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59685

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: LABORATORIOS RICHMOND SACIF

N° de Legajo de la empresa: 6294

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CIDEBIN 40

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 40 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 40 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 50,69 mg |
|---|

| |
|-----------------------|
| Excipiente (s) |
|-----------------------|

| |
|--|
| CELULOSA MICROCRISTALINA 53,86 mg NÚCLEO 1 LACTOSA ANHIDRA 30 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 9 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILCELULOSA 4,5 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO 0,45 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg NÚCLEO 1 HIPROMELOSA 2910/5 1,3 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,6 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 0,064 mg CUBIERTA 1 LACTOSA MONOHIDRATO 0,644 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,032 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 8000 0,36 mg CUBIERTA 1 |
|--|

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLÍSTERES CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR 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: L01XE26

Acción terapéutica: agente antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR) CIDEBIN® está indicado para el tratamiento de: - Pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado - Pacientes con Carcinoma de Células Renales, como primera línea de tratamiento en combinación con nivolumab. -Carcinoma hepatocelular (CHC) CIDEBIN® 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:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------|---|--|----------------------------|---------------------|
| DONATO, ZURLO&CIA S.R.L. | 174/22 | VIRGILIO 844/56 (PLANTA DE ELABORACIÓN - PLANTA B) | 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 |
|--------------------------|---|--|----------------------------|---------------------|
| DONATO, ZURLO&CIA S.R.L. | 174/22 | VIRGILIO 844/56 (PLANTA DE ELABORACIÓN - PLANTA B) | 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 |
|--------------|---|------------------------|-----------|------|
| | | | | |

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

| | | | | |
|----------------------------------|--------|--|----------------------------|---------------------|
| DONATO, ZURLO&CIA S.R.L. | 174/22 | VIRGILIO 844/56 (PLANTA DE ELABORACIÓN - PLANTA B) | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |
| LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. | 606/22 | CALLE N°3 519, PILAR, BUENOS AIRES | PILAR - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: CIDEBIN 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 76,04 mg |
|---|

| |
|-----------------------|
| Excipiente (s) |
|-----------------------|

| |
|--|
| HIDROXIPROPILCELULOSA 6,75 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO 0,675 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,25 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 80,785 mg NÚCLEO 1 LACTOSA ANHIDRA 45 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 13,5 mg NÚCLEO 1 HIPROMELOSA 2910/5 1,95 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 8000 0,54 mg CUBIERTA 1 TALCO 2,4 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 0,096 mg CUBIERTA 1 LACTOSA MONOHIDRATO 0,966 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,048 mg CUBIERTA 1 |
|--|

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLÍSTERES CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

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



Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR 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: L01XE26

Acción terapéutica: agente antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR) CIDEBIN® está indicado para el tratamiento de: -Pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado - Pacientes con Carcinoma de Células Renales, como primera línea de tratamiento en combinación con nivolumab. -Carcinoma hepatocelular (CHC) CIDEBIN® 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:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------|---|--|----------------------------|---------------------|
| DONATO, ZURLO&CIA S.R.L. | 174/22 | VIRGILIO 844/56 (PLANTA DE ELABORACIÓN - PLANTA B) | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

b)Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------|---|--|----------------------------|---------------------|
| DONATO, ZURLO&CIA S.R.L. | 174/22 | VIRGILIO 844/56 (PLANTA DE ELABORACIÓN - PLANTA B) | 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 |
|----------------------------------|---|--|----------------------------|---------------------|
| DONATO, ZURLO&CIA S.R.L. | 174/22 | VIRGILIO 844/56 (PLANTA DE ELABORACIÓN - PLANTA B) | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |
| LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. | 606/22 | CALLE N°3 519, PILAR, BUENOS AIRES | PILAR - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000318-20-6



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