



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-1249-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Febrero de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000292-19-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000292-19-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

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

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

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

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por 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 BIOPROFARMA BAGO SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BIOZANIB 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 BIOPROFARMA BAGO SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 24/11/2020 15:34:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 24/11/2020 15:34:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 23/09/2019 14:43:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 23/09/2019 14:43:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 23/09/2019 14:43:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 23/09/2019 14:43:47 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma BIOPROFARMA BAGO SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 24/11/2020 15:34:58 aprobado.

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

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000292-19-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.02.11 15:51:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BIOZANIB®
CABOZANTINIB 20 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le receto este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

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

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

¿QUÉ ES BIOZANIB® Y PARA QUE SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

BIOZANIB® es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo cabozantinib. Se utiliza para tratar fases avanzadas de un tipo de cáncer de riñón denominado de células renales en adultos. También, está indicado para el tratamiento del cáncer de hígado.

Cabozantinib bloquea la acción de las proteínas denominadas receptor de la tirosina quinasa (RTQ), que interviene en el crecimiento de las células y el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos que aportan suministro sanguíneo a estas células.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR BIOZANIB® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar BIOZANIB®?

No tome BIOZANIB® si es hipersensible al cabozantinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar BIOZANIB®?

Antes de tomar BIOZANIB®, dígame a su médico:

- ✓ Si tiene tensión arterial alta
- ✓ Si tiene diarrea
- ✓ Si tiene antecedentes recientes de hemorragia considerables
- ✓ Si se ha sometido a una intervención quirúrgica en el último mes (o si tiene alguna programada), incluida cirugía dental

- ✓ Si tiene enfermedad inflamatoria del intestino (como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis o apendicitis)
- ✓ Si tiene antecedentes recientes de coagulo sanguíneo en la pierna, ictus o ataque al corazón
- ✓ Si padece una enfermedad del hígado o del riñón.
- ✓ Si usted está embarazada o planea quedar embarazada
- ✓ Si usted está amamantando.

¿Puedo tomar BIOZANIB® con otros medicamentos?

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Esto se debe a que cabozantinib puede afectar el modo en que otros medicamentos actúan. Asimismo, algunos medicamentos pueden afectar a la manera en que actúa cabozantinib. Esto podrían obligar al médico a cambiar la (s) dosis que usted toma. Debe informar a su médico acerca de cualquier medicamento, pero en particular, si está tomando.

- ✓ Medicamentos para tratar infecciones fúngica (por hongos, como itraconazol, ketoconazol y posaconazol).
- ✓ Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (antibióticos), como eritromicina, claritromicina y rifampicina.
- ✓ Medicamentos para la alergia, como fexofenatina y ranolazina.
- ✓ Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia o convulsiones, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.
- ✓ Medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que en ocasiones se usa para el tratamiento de la depresión o de estados relacionados con la depresión, como la ansiedad.
- ✓ Medicamentos para la diabetes, como saxagliptina y sitagliptina
- ✓ Medicamentos para el tratamiento de la gota, como colchicina.
- ✓ Medicamentos utilizados para tratar el VIH o el SIDA, como efavirenz, ritonavir, maraviroc y emtricitabina.
- ✓ Medicamentos utilizados para prevenir rechazos después de un trasplante (ciclosporina) y regímenes de tratamiento con ciclosporina en artritis y psoriasis.

Anticonceptivos orales

Si toma cabozantinib durante el uso de anticonceptivos orales, la anticoncepción oral puede resultar ineficaz. Debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo preservativo o diafragma), mientras tome BIOZANIB® y durante un periodo mínimo de 4 meses después de la finalización del tratamiento.

Embarazo y lactancia

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con BIOZANIB®. Si usted o su pareja puede quedarse embarazada, debe usar métodos anticonceptivos adecuados durante todo el tratamiento y hasta como

mínimo cuatro meses después de terminar el tratamiento. Hable con su médico acerca de cuáles son los métodos anticonceptivos apropiados mientras toma BIOZANIB®.

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

Hable con su médico antes de empezar a tomar BIOZANIB® si usted o su pareja se están planeando o tienen planeado tener un hijo una vez finalizado el tratamiento. Existe la posibilidad de que el tratamiento con cabozantinib pudiera afectar a su fertilidad.

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

¿COMO DEBO TOMAR BIOZANIB®?

La vía de administración de este producto es oral.

Tome BIOZANIB® exactamente como se lo indico su médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

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

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de BIOZANIB® sin consultar primero con su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de BIOZANIB®, consulte a su médico o comuníquese con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666/2247.

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648/4658-7777

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

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

Siempre consulte a su médico.

¿CUALES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER BIOZANIB®?

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

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

- ✓ Síntomas como dolor en el abdomen (panza), náuseas (malestar), vómitos, estreñimiento o fiebre. Estos síntomas pueden ser consecuencia de una perforación gastrointestinal, un orificio en el estómago o en el intestino que puede poner en peligro la vida.
- ✓ Sangrado grave o incontrolable con síntomas como sangre en vómitos, heces negras, sangre en orina, dolor de cabeza, tos con sangre.
- ✓ Hinchazón, dolor en manos y pies, o dificultad para respirar.
- ✓ Una herida que no cicatriza
- ✓ Convulsiones, dolor de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse. Estos pueden ser signos de una enfermedad llamada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). El SLPR es poco frecuente (afecta a menos de una de cada 100 personas).

Otros efectos adversos pueden ser:

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

- ✓ Trastornos estomacales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, indigestión y dolor abdominal.
- ✓ Ampollas, dolor en las manos o las plantas de los pies, erupción cutánea o enrojecimiento de la piel, piel seca, inflamación de la piel con erupciones y bultos en la piel planos o en relieve.
- ✓ Disminución del apetito, pérdida de peso, alteración del sentido del gusto
- ✓ Fatiga, debilidad, dolor de cabeza, mareos, entumecimiento, hormigueo, sensación de ardor, dolor en las extremidades.
- ✓ Hipertensión (aumento de la tensión arterial)
- ✓ Anemia (niveles bajo de glóbulos rojos)
- ✓ Reducción en el número de plaquetas (que aumenta el riesgo de sangrado o cardenales)
- ✓ Reducción en el recuento de leucocitos
- ✓ Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o la garganta, dificultades para hablar, ronquera, tos, boca seca.
- ✓ Cambios en los resultados de los análisis de sangre que se utilizan para supervisar el estado de salud general y el funcionamiento de los órganos (incluido el hígado).
- ✓ Niveles bajos de electrolitos en sangre (como magnesio, calcio, fosfato, sodio o potasio)

- ✓ Niveles elevados de potasio en sangre
- ✓ Aumento del nivel de bilirrubina en la sangre (que puede ocasionar ictericia/color amarillo en la piel de los ojos)
- ✓ Descenso en el nivel en sangre de ciertos tipos de proteínas (hipoalbuminemia)
- ✓ Cambios en las pruebas sanguíneas utilizadas para controlar el funcionamiento de su páncreas (incluyendo un aumento en los niveles de lipasa y amilasa)
- ✓ Aumento de la creatinina sanguínea (un producto químico de la actividad muscular secretado por los riñones)
- ✓ Aumento o descenso de los niveles de azúcar en sangre
- ✓ Aumento en el nivel de colesterol en sangre
- ✓ Dolor en los brazos, piernas y articulaciones, espasmos musculares
- ✓ Dificultad para respirar
- ✓ Proteínas en la orina (observado en análisis)
- ✓ Disminución de la actividad de la tiroides, cuyos síntomas puede ser, entre otros: cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca.
- ✓ Deshidratación (falta de líquidos)
- ✓ Alopecia (perdida de pelo o pelo más fino), cambio en el color del pelo.

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

- ✓ Absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación)
- ✓ Pitidos en los oídos (ruidos)
- ✓ Coágulos de sangre en las venas, arterias y pulmones
- ✓ Inflamación del páncreas
- ✓ Dolor en la parte superior del abdomen
- ✓ Enfermedad por reflujo gastroesofágico (reflujo del ácido del estómago)
- ✓ Hemorroides
- ✓ Picor
- ✓ Hinchazón de las piernas, pies, brazos y manos
- ✓ Complicaciones de las heridas.

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

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

No conocida (frecuencia desconocida)

- ✓ Ictus
- ✓ Ataque al corazón.

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

¿COMO CONSERVAR BIOZANIB®?

BIOZANIB® comprimidos recubiertos deben almacenarse en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

INFORMACIÓN ADICIONAL

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

RECORDATORIO

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

PRESENTACIONES

BIOZANIB® 20 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

BIOZANIB® 60 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no mencionado en este prospecto, informe a su médico o al laboratorio:

Bioprofarma Bago S.A.

Teléfono (011) 4016-6200

e-mail: farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:

ANMAT

Teléfono: 0800-333-1234

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico



BIOZANIB®

Proyecto de Información para el paciente

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

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA BAGO S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com

Fecha última revisión:



CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

BIOZANIB®
CABOZANTINIB 20 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos

Vía de administración: Oral

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

	BIOZANIB® 20 mg	BIOZANIB® 60 mg
Cabozantinib (como Cabozantinib (S)- Malato)	20 mg	60 mg
Lactosa anhidra	15,520 mg	46,560 mg
Celulosa microcristalina	31,1247 mg	93,3742 mg
Croscarmelosa sódica	4,800 mg	14,400 mg
Estearato de magnesio	0,568 mg	1,704 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,400 mg	7,200 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,240 mg	0,720 mg
Alcohol polivinílico*	0,9471 mg	2,8414 mg
Dióxido de titanio*	0,5919 mg	1,7758 mg
Polietilenglicol*	0,4736 mg	1,4207 mg
Talco*	0,3552 mg	1,0655 mg
Laca roja N° 40	0,0161 mg	0,0483 mg
Laca azul N°1	0,0161 mg	0,0483 mg

*Componentes del Opadry II Blanco.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos. Inhibidores directos de la tirosina quinasa.
Código ATC: L01XE26

INDICACIONES

Carcinoma de células renales (CCR)

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

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

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Electrofisiología cardiaca

En un ensayo clínico controlado en pacientes con cáncer medular de tiroides se observó un aumento, con respecto al valor inicial del intervalo QT (usando la corrección de Fridericia, QTcF) de 10 – 15 ms en el día 29 (pero no en el día 1) después del inicio del tratamiento con cabozantinib (a una dosis de 140 mg diarios). Este efecto no se asoció con cambios en la morfología de las formas de onda cardíacas ni con nuevos ritmos. Ningún sujeto tratado con cabozantinib presentó un QTcF > 500 ms confirmado, ni tampoco lo hizo ningún sujeto tratado con cabozantinib en ensayos clínicos en CCR o CHC tratados con 60 mg/día.

Farmacocinética

Absorción

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

La administración diaria repetida con 140 mg de cabozantinib durante 19 días dio como resultado una acumulación media de cabozantinib (basada en el ABC) aproximadamente de 4 a 5 veces superior a la administración

de una dosis única. El estado estacionario se alcanza aproximadamente el día 15.

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Cabozantinib es un sustrato para el metabolismo de CYP3A4 *in vitro*, puesto que un anticuerpo neutralizador de CYP3A4 inhibió la formación del metabolito XL184-N-óxido en $> 80\%$ en una incubación con microsomas de hígado humano, catalizada por NADPH. Por el contrario, los anticuerpos neutralizadores de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, 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 disminución $< 20\%$).

Eliminación

En un análisis farmacocinético poblacional de cabozantinib utilizando datos recogidos de 1.883 pacientes con CCR y 140 voluntarios sanos normales tras la administración oral de un rango de dosis de 20 mg a 140 mg, la vida media plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. Se

calculó que el aclaramiento medio (CL/F) en estado estacionario era de 2,48 l/h. En un periodo 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia renal indican que los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para cabozantinib en plasma, C_{max} y ABC_{0-inf} fueron un 19% y un 30% más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve (CI 90% para C_{max} 91,60% a 155,51%, ABC_{0-inf} 98,79% a 171,26%) y un 2% y un 6 – 7% más elevados (CI 90% para C_{max} 78,64% a 133,52%; ABC_{0-inf} 79,61% a 140,11%), para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En base a un análisis farmacocinético de población integrado en sujetos sanos y pacientes con cáncer (incluido CHC), no se observó diferencia clínicamente significativa en la exposición plasmática media de cabozantinib entre los sujetos con función hepática normal (n = 1.425) e insuficiencia hepática leve (n = 558). Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n = 15), según los criterios del NCI ODWG (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group*). La farmacocinética de cabozantinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Raza

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis recomendada de **BIOZANIB®**, para el tratamiento del carcinoma de células renales y el carcinoma hepatocelular, es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del

tratamiento con **BIOZANIB®**. Cuando sea necesario disminuir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg/día y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación *Common terminology criteria for adverse events* (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda disminuir la dosis en caso de acontecimientos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables. Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Modificaciones recomendadas de la dosis de cabozantinib según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una disminución de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Completar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Completar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica).	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de BIOZANIB® .

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

Medicamentos concomitantes

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico.

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

Efectos hepáticos

En pacientes tratados con cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT) y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALAT, ASAT y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y vigilar de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con empeoramiento de las pruebas de función hepática que se considera relacionado con el tratamiento con cabozantinib (cuando no hay una causa alternativa evidente), se deben seguir las pautas de modificación de dosis sugerida en la tabla "Modificaciones recomendadas de la dosis de cabozantinib según las reacciones adversas"

Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Un mayor porcentaje relativo de

pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. No se recomienda el uso de cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que cabozantinib no se ha estudiado en esta población y la exposición puede aumentar en estos pacientes.

Encefalopatía hepática

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

Perforaciones y fistulas

Se han observado perforaciones y fistulas gastrointestinales graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej. Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fistulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fistula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fistula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos gastrointestinales

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

Acontecimientos tromboembólicos

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

cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. En un estudio en pacientes con carcinoma hepatocelular, se observó trombosis de la vena porta con cabozantinib, incluyendo un episodio mortal. Los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta parecían estar en mayor riesgo de desarrollar trombosis de la vena porta. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

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

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

Trombocitopenia

En un estudio en pacientes con CHC, se notificó trombocitopenia y disminución de las plaquetas. Durante el tratamiento con cabozantinib se deben controlar los niveles de plaquetas y la dosis se debe modificar en función de la gravedad de la trombocitopenia.

Complicaciones de cicatrización

Se han observado complicaciones de cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervención quirúrgica programada, incluida cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

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

Síndrome de eritrodisestesia palmo - plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible

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

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

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

Inductores e inhibidores de la CYP3A4

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

Sustratos de la glicoproteína P

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

Inhibidores de MRP2

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

Advertencias sobre excipientes

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

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

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos aumento el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y disminuyo la exposición plasmática (ABC) de dosis única de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej. Fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobartital 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 provoco ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (ABC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

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

Quelantes de las sales biliares

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

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

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

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de

las proteínas plasmáticas. En caso que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores del RIN.

Sustrato de la glicoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (IC_{50} 7,0 μ 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 aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej. Fexofenadina, aliskireno, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptan) mientras reciban cabozantinib.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Los estudios de fertilidad en ratas han mostrado una reducción de la fertilidad en machos y hembras. Asimismo, se ha observado 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 fetal en ratas y conejos. En la rata, cabozantinib provocó pérdidas pos implantación, edema fetal, paladar hendido/labio leporino, aplasia cutánea y cola deformada o rudimentaria. En el conejo, cabozantinib provocó cambios en los tejidos

blandos del feto (disminución del tamaño del bazo, lóbulo medio del pulmón de tamaño reducido o ausente) y un aumento de la incidencia fetal de malformaciones totales. Los NOAEL de los resultados de toxicidad embriofetal y teratogénica se situaron por debajo de los niveles de exposición clínica en el ser humano a la dosis terapéutica prevista.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, síndrome de 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, disminución del apetito, hipertensión y náuseas.

Tabla de reacciones adversas

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

Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas con el uso de cabozantinib en el cáncer de riñón avanzado.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Infecciones e infestaciones		Absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Neutropenia, Trombocitopenia	Linfopenia	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito, hipomagnesemia, hipopotasemia	Deshidratación Hipoalbuminemia, Hipofosfatemia, Hiponatremia, Hipocalcemia, Hiperpotasemia, Hiperbilirrubinemia Hiperglucemia, Hipoglucemia,		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea, mareos	Neuropatía periférica sensitiva,	Convulsiones	Accidente cerebro vascular
Trastornos del oído y laberinto		Tinnitus		
Trastornos cardiacos				Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Hipertensión, hemorragia	Trombosis venosa, trombosis arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disfonía, disnea, tos	Embolia pulmonar		
Trastornos gastro intestinales	Diarrea, nauseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen	Perforación gastrointestinal, fistula, enfermedad por reflujo gastro esofágico, hemorroides, dolor bucal, boca seca	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Encefalopatía hepática	Hepatitis colestática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción	prurito dermatitis acneiforme piel seca, alopecia, cambios en el color del pelo		
Trastornos musculo esquelético y del tejido conjuntivo	Dolor en una extremidad	espasmos musculares, artralgia	Osteonecrosis de mandíbula	
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, inflamación de las mucosas, astenia Edema periférico			
Exploraciones complementarias	Peso disminuido, ALAT, ASAT séricas aumentadas	ALP en sangre elevada, aumento de la GGT, creatinina elevada, aumento de la amilasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol, disminución de los leucocitos	Aumento de los triglicéridos,	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Herida complicada	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron cabozantinib (60 mg/día) en los estudios de registro en cáncer de riñón avanzado vírgenes de tratamiento o después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF, y en carcinoma hepatocelular luego de una terapia sistémica previa.

Perforación gastrointestinal

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

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

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

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

Encefalopatía hepática

En el estudio de registro en pacientes con CHC, se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía

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

No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios en pacientes con cáncer de riñón.

Diarrea

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

En el estudio de CCR sin tratamiento previo, se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78), acontecimientos de grado 3 - 4 en el 10%.

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

Fistulas

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

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

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

En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fistulas letales.

Hemorragia

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

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

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

En el programa clínico de cabozantinib ha habido incidencias de hemorragias fatales.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

No se notificaron casos de SLPR en los estudios llevados a cabo con cabozantinib en cáncer de riñón o hepático, pero se ha notificado la incidencia de SLPR en otros estudios clínicos con 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 en forma sintomática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666/2247.

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

BIOZANIB® 20 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

BIOZANIB® 60 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a

Bioprofarma Bago S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:

ANMAT
0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com

Código:
Fecha última revisión:

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

ALUMINIO DEL BLISTER

BIOZANIB®
CABOZANTINIB 20 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma Bago S.A.
Industria Argentina

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

ALUMINIO DEL BLISTER

BIOZANIB®
CABOZANTINIB 60 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma Bago S.A.
Industria Argentina

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

BIOZANIB®
CABOZANTINIB 20 mg

Comprimidos recubiertos
Vía de Administración: Oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

30 comprimidos recubiertos.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Cabozantinib (como Cabozantinib (S)- Malato) 20 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Alcohol Polivinílico*, Dióxido de Titanio*, Polietilenglicol*, Talco*, Colorante Azul Brillante Laca Alumínica (CI 42090), Laca alumínica rojo allura (Red N°40).

**Componentes del Opadry II Blanco.*

Conservación y almacenamiento: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre no mayor a 25°C.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

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

BIOPROFARMA BAGO S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

**BIOZANIB®
CABOZANTINIB 60 mg**

Comprimidos recubiertos
Vía de Administración: Oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

30 comprimidos recubiertos

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Cabozantinib (como Cabozantinib (S)- Malato] 60 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Alcohol Polivinílico*, Dióxido de Titanio*, Polietilenglicol*, Talco*, Colorante Azul Brillante Laca Alumínica (CI 42090), Laca alumínica rojo allura (Red N°40).

**Componentes del Opadry II Blanco.*

Conservación y almacenamiento: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre no mayor a 25°C.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

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

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

24 de febrero de 2022

DISPOSICIÓN N° 1249**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59604****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000292-19-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
CABOZANTINIB 20 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 25,3473 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	669097
CABOZANTINIB 40 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 50,6946 mg## DESISTIDA ## - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde
CABOZANTINIB 60 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 76,0418 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	669100



BARLARO Claudia Alicia
CUIL 27142711139

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, 24 DE FEBRERO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 1249

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59604**

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: BIOPROFARMA BAGO SA

Nº de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BIOZANIB

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

CABOZANTINIB 20 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 25,3473 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA 15,52 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 31,1247 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 4,8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,568 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,24 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 2,4 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 0,9471 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,5919 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,3552 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 0,0161 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED N° 40) 0,0161 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,4736 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 POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C. MANTENER 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 inhibidor de la tirosina quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR) BIOZANIB® está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado: En adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto. En adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Carcinoma hepatocelular (CHC) BIOZANIB® está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

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

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	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

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGO SA	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BIOZANIB

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 76,0418 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA 46,56 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA 93,3742 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 14,4 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,704 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,72 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILCELULOSA 7,2 mg NÚCLEO 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 2,8414 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 1,7758 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 1,4207 mg CUBIERTA 1
 TALCO 1,0655 mg CUBIERTA 1
 LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED N° 40) 0,0483 mg CUBIERTA 1
 COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 0,0483 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)

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



Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C. MANTENER 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 inhibidor de la tirosina quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR) BIOZANIB® está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado: En adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto. En adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Carcinoma hepatocelular (CHC) BIOZANIB® está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGO SA	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16 y 13957/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000292-19-7

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



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



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