



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-9266-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 16 de Noviembre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000060-22-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000060-22-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 28/01/2022 11:43:34, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 28/01/2022 11:43:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 28/01/2022 11:43:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 28/01/2022 11:43:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 28/01/2022 11:43:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 28/01/2022 11:43:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 28/01/2022 11:43:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 28/01/2022 11:43:34 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 04/04/2022 13:04:24 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° 1-0047-2000-000060-22-3

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.11.16 12:02:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase secundario
	BOZATINIX Cabozantinib 60 mg Comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

BOZATINIX
CABOZANTINIB 60 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Cabozantinib Malato* 76,05 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Lactosa Monohidrato; Hidroxipropilcelulosa LF; Croscarmelosa Sódica; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de Magnesio. Cápsula: Alcohol Polivinílico; Polietilenglicol 4000; Talco; Dióxido de Titanio; FD&C Amarillo #5 (Tartrazina) laca aluminica; Óxido de Hierro Amarillo.

*Equivale a 60 mg de Cabozantinib.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Presentación: Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)
Certificado N°

Elaborador en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BOZATINIX

CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

- ✓ Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento y cada vez que se lo vuelvan a recetar, pues puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su médico sobre su estado de salud o su tratamiento.
- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- ✓ Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Bozatinix 20 mg contiene: Cabozantinib Malato, Celulosa microcristalina, Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilcelulosa LF, Croscarmelosa sódica, Dióxido Silicio Coloidal y Estearato de magnesio. Cubierta: Alcohol polivinílico, Polietilenglicol 4000, Talco, Dióxido de titanio, FD&C Azul #2 (Índigo Carmín) laca alumínica y FD&C Azul #1 (Azul brillante) laca alumínica.

Cada comprimido recubierto de Bozatinix 40 mg contiene: Cabozantinib Malato, Celulosa microcristalina, Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilcelulosa LF, Croscarmelosa sódica, Dióxido Silicio Coloidal y Estearato de magnesio. Cubierta: Alcohol polivinílico, Polietilenglicol 4000, Talco y Dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de Bozatinix 60 mg contiene: Cabozantinib Malato, Celulosa microcristalina, Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilcelulosa LF, Croscarmelosa sódica, Dióxido Silicio Coloidal y Estearato de magnesio. Cubierta: Alcohol polivinílico, Polietilenglicol 4000, Talco, Dióxido de titanio, FD&C Amarillo #5 (Tartrazina) laca alumínica y Óxido de hierro amarillo.

¿Qué es Bozatinix y para qué se utiliza?

Bozatinix es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo cabozantinib.

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

Se utiliza para tratar pacientes adultos en fases avanzadas de un tipo de cáncer de riñón denominado carcinoma de células renales, y con cáncer de hígado luego del tratamiento con una medicación específica (sorafenib).

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

¿Qué necesito saber antes de empezar a tomar Bozatinix?

No tome Bozatinix:

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Bozatinix:

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

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

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Bozatinix

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

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

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

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

anticoncepción oral puede resultar ineficaz, por lo que debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, preservativo o diafragma) mientras tome Bozatinix y durante un período mínimo de 4 meses después de la finalización del tratamiento.

Toma de Bozatinix con alimentos

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con Bozatinix. Si usted o su pareja pueden embarazarse, deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante todo el tratamiento y hasta como mínimo cuatro meses después de terminar la terapia con Bozatinix. Hable con su médico acerca de cuáles son los métodos anticonceptivos apropiados mientras toma Bozatinix (ver también “Otros medicamentos y Bozatinix”). Consulte a su médico si usted o su pareja se embarazan, o si usted o su pareja planean un embarazo, durante el tratamiento con Bozatinix. Hable con su médico **ANTES** de empezar a tomar Bozatinix si usted o su pareja están planeando o tienen ya planeado tener un hijo una vez finalizado el tratamiento. Existe la posibilidad de que el tratamiento con Bozatinix afecte su fertilidad.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Bozatinix contiene lactosa

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

¿Cómo debo tomar Bozatinix?

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

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

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

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

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

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

Si toma más Bozatinix del que debe

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

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

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

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

Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

Si olvidó tomar Bozatinix

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

Si interrumpe el tratamiento con Bozatinix

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, **consulte con su médico.**

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

Posibles efectos adversos de Bozatinix

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

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

- Síntomas como dolor en el abdomen, náuseas, vómitos, estreñimiento o fiebre. Estos síntomas pueden ser consecuencia de una perforación gastrointestinal, un orificio en el estómago o el intestino que puede poner en peligro la vida
- Sangrado grave o incontrolable con síntomas como: sangre en vómitos, heces negras, sangre en orina, dolor de cabeza, tos con sangre
- Hinchazón, dolor en manos y pies, o dificultad para respirar
- Una herida que no cicatriza
- Convulsiones, dolor de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse. Estos pueden ser signos de una enfermedad llamada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). El SLPR ocurre muy raramente (afecta a menos de una de cada 1000 personas)
- Sensación de somnolencia, confusión o pérdida de consciencia. Esto se puede deber a problemas hepáticos

Otros efectos adversos pueden ser:

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

- Trastornos estomacales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, indigestión y dolor abdominal
- Ampollas, dolor en las manos o las plantas de los pies, erupción cutánea o enrojecimiento de la piel
- Disminución del apetito, pérdida de peso, alteración del sentido del gusto
- Fatiga, debilidad, dolor de cabeza, mareos
- Hipertensión (aumento de la tensión arterial)
- Anemia (niveles bajos de glóbulos rojos)
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca o la garganta, dificultades para hablar, ronquera, tos
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre que se utilizan para supervisar el estado de salud general y el funcionamiento de los órganos (incluidos el hígado y el riñón), niveles bajos de electrolitos (como magnesio o potasio)
- Reducción de la actividad tiroidea, cuyos síntomas pueden ser, entre otros: cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío y piel seca
- Hinchazón de brazos y piernas

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

- Absceso (acumulación de pus con hinchazón e inflamación)
- Deshidratación (falta de líquidos)

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

- Zumbidos o pitidos en los oídos
- Coágulos de sangre en las venas, las arterias y los pulmones
- Bajo nivel de plaquetas y leucocitos
- Bajo nivel de albúmina en sangre
- Aumento o descenso del nivel de glucosa en sangre
- Descenso en los niveles de calcio, sodio y fosfato en sangre
- Incremento del nivel de potasio en sangre
- Incremento del nivel de bilirrubina en sangre (que puede provocar ictericia/coloración amarillenta de ojos o piel)
- Aumento de los niveles de amilasa en sangre
- Aumento de los niveles de lipasa en sangre
- Aumento en los niveles de colesterol en sangre
- Entumecimiento, hormigueo, sensación de ardor o dolor en las extremidades
- Desgarro doloroso o conexión anómala de los tejidos del cuerpo
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (reflujo del ácido del estómago)
- Hemorroides
- Boca seca y dolor en la boca
- Sensación de somnolencia, confusión o pérdida del conocimiento debido a problemas hepáticos
- Piel seca, picazón grave en la piel, acné
- Alopecia (caída del cabello o cabello más fino), cambio del color del pelo
- Dolor en brazos, piernas y articulaciones, espasmos musculares
- Proteína en orina (observada en análisis)

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

- Convulsiones
- Nivel bajo de un tipo de leucocitos (linfocitos)
- Una sensación de ardor o escozor en la lengua
- Inflamación del páncreas
- Disminución del flujo biliar del hígado
- Daño óseo en la mandíbula
- Incremento de los niveles de triglicéridos en sangre
- Herida complicada

Frecuencia no conocida (proporción de personas afectadas no conocida)

- Ictus o ataque cerebral
- Ataque al corazón
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

Conservación de Bozatinix

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

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

Ud. puede tomar Bozatinix hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Bozatinix luego de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE PROSPECTO

BOZATINIX

CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Bozatinix 20 mg contiene:

Cabozantinib Malato	25,350 mg
Celulosa microcristalina	54,450 mg
Lactosa Monohidrato	27,000 mg
Hidroxipropilcelulosa LF	3,600 mg
Croscarmelosa sódica	7,200 mg
Dióxido Silicio Coloidal	1,200 mg
Estearato de magnesio	1,200 mg
Alcohol polivinílico	1,440 mg
Polietilenglicol 4000	0,407 mg
Talco	0,727 mg
Dióxido de titanio	0,533 mg
FD&C Azul #2 (Índigo Carmín)	0,331 mg
laca aluminica	
FD&C Azul #1 (Azul brillante)	0,162 mg
laca aluminica	

Cada comprimido recubierto de Bozatinix 40 mg contiene:

Cabozantinib Malato	50,700 mg
Celulosa microcristalina	108,900 mg
Lactosa Monohidrato	54,000 mg
Hidroxipropilcelulosa LF	7,200 mg
Croscarmelosa sódica	14,400 mg
Dióxido Silicio Coloidal	2,400 mg
Estearato de magnesio	2,400 mg
Alcohol polivinílico	2,880 mg

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

Polietilenglicol 4000	1,440 mg
Talco	1,080 mg
Dióxido de titanio	1,800 mg

Cada comprimido recubierto de Bozatinix 60 mg contiene:

Cabozantinib Malato	76,050 mg
Celulosa microcristalina	163,350 mg
Lactosa Monohidrato	81,000 mg
Hidroxipropilcelulosa LF	10,800 mg
Croscarmelosa sódica	21,600 mg
Dióxido Silicio Coloidal	3,600 mg
Estearato de magnesio	3,600 mg
Alcohol polivinílico	4,320 mg
Polietilenglicol 4000	2,182 mg
Talco	1,598 mg
Dióxido de titanio	2,260 mg
FD&C Amarillo #5 (Tartrazina)	0,220 mg
laca aluminica	
Óxido de hierro amarillo	0,220 mg

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-kinasa. Código ATC: L01EX07.

INDICACIONES

Carcinoma de células renales (CCR)

Bozatinix está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

inhibe otras tirosina-kinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina kinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.

Efectos farmacodinámicos

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

Electrofisiología cardíaca

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

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

Distribución

Cabozantinib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano in vitro ($\geq 99,7\%$). En base a un modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución del compartimento central se estimó en 212 L. La unión a proteínas no se altera en sujetos con insuficiencia renal o hepática leves o moderadas.

Biotransformación

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

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

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

Eliminación

De acuerdo a un análisis farmacocinético poblacional de Cabozantinib, la semivida plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. Se calculó que el aclaramiento medio 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

De acuerdo a los resultados de un estudio publicado en pacientes con insuficiencia renal indica que los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para Cabozantinib en plasma, $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} , fueron un 19 % y un 30 % más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve, y un 2 % y un 6-7 % más elevados para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

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 e insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave.

Raza

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Bozatinix (Cabozantinib) comprimidos recubiertos no se debe utilizar de manera intercambiable con las cápsulas de Cabozantinib.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

Para el CCR y CHC, la dosis recomendada de Bozatinix es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente con el uso de la medicación o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Ajustes de la dosis

Modificaciones de la dosis ante reacciones adversas

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

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de Bozatinix 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 esté clínicamente indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

<p>Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)</p>	<p>Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado ≤ 1. Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.</p>
<p>Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)</p>	<p>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 Bozatinix.</p>

Medicamentos concomitantes

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

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

Dosis omitidas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Raza

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

Insuficiencia renal

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

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

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

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 específicas de dosificación.

Población pediátrica

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

Modo de administración

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

Las reducciones y las interrupciones de la dosis a consecuencia de eventos adversos se produjeron en el 59,8% y el 70%, respectivamente, de los pacientes con carcinoma de células renales que ya habían recibido tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y tratados con Cabozantinib en estudios clínicos publicados.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

En el 19,3% de los pacientes fueron requeridas dos reducciones de la dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 55 días, y de 38 días hasta la primera interrupción de dosis.

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 ensayos clínicos publicados.

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

Efectos hepáticos

En pacientes tratados con Cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumentos en alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con Bozatinix 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 Bozatinix 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 estudios clínicos publicados en pacientes con CHC la encefalopatía hepática se notificó con mayor frecuencia en el grupo de Cabozantinib que en el de placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, apetito disminuido y anomalías electrolíticas. En pacientes con CHC con hígado comprometido, estos efectos no hepáticos pueden ser factores desencadenantes del desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática.

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales graves, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con Cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	<p>BOZATINIX</p> <p>CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos</p>	

asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) deben ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Bozatinix, y deben ser monitorizados estrechamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas compatibles con la presencia de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La ocurrencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de Bozatinix debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos gastrointestinales (GI)

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

Acontecimientos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido embolismo pulmonar y tromboembolismo arterial, en algunos casos letales, con Cabozantinib. Se observó trombosis de la vena porta con Cabozantinib, incluyendo un episodio mortal, en estudios clínicos publicados en pacientes con CHC; los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta parecían estar en mayor riesgo de desarrollar trombosis de dicha vena.

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

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave, algunas veces mortales, con la utilización de Cabozantinib.

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

En estudios clínicos publicados 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. En estos estudios se excluyeron a los pacientes con tratamiento concomitante anticoagulante o antiagregantes plaquetarios, los sujetos con várices no tratadas o tratadas de forma incompleta, várices con sangrado o alto riesgo de sangrado.

Aneurismas y disecciones arteriales

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

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 Bozatinix, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores predisponentes como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Trombocitopenia

En estudios clínicos publicados en pacientes con 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 en la cicatrización

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

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión con la utilización de Cabozantinib. La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Bozatinix. Durante el tratamiento con Bozatinix, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis Bozatinix se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de Bozatinix se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis. La administración de Bozatinix 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 Bozatinix. El tratamiento con Bozatinix debe reanudarse a una dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

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 Bozatinix se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

Prolongación del intervalo QT

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

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

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 Bozatinix en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

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

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

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

Agentes modificadores del pH gástrico

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

No está indicado el ajuste de la dosis al administrar en forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBPs, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con Bozatinix.

Inhibidores de MRP2

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

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

Quelantes de las sales biliares

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

Efectos de Cabozantinib sobre otros medicamentos

Anticonceptivos esteroides

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

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

Warfarina

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

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

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

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

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 modelos de ratón 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. Han realizado estudios de desarrollo embrionario fetal en ratas y conejos. En la rata, Cabozantinib provocó pérdidas post-implantación, edema fetal, paladar hendido/labio leporino, aplasia cutánea y cola deforme o rudimentaria. En el conejo, Cabozantinib provocó cambios en los tejidos blandos del feto (reducción del tamaño del bazo, lóbulo medio del pulmón de tamaño reducido o ausente) y un incremento de la incidencia fetal de malformaciones totales. Los NOAEL de los resultados de toxicidad embrionario fetal 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 linfóide. Las manifestaciones en el útero/ los ovarios y la disminución de la hematopoyesis fueron aparentemente pasajeras, mientras que los efectos sobre los parámetros óseos y la pigmentación hepática se mantuvieron. Las ratas jóvenes (que se correlacionan con una población pediátrica < 2 años de edad) mostraron hallazgos relacionados con el tratamiento similares. Sin embargo, fueron aparentemente más sensibles a la toxicidad relacionada con Cabozantinib a niveles de dosis comparables.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con Bozatinix. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban Bozatinix también deben evitar quedarse embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento con Bozatinix. 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 Bozatinix durante el embarazo a menos que la situación clínica de la paciente requiera indefectiblemente el tratamiento con Cabozantinib.

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más frecuentes asociadas con Cabozantinib en la población con CCR son diarrea, hipertensión, deshidratación, hiponatremia, náuseas, apetito disminuido, embolismo, fatiga, hipomagnesemia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25 % de pacientes) incluyen: diarrea, hipertensión, fatiga, AST elevada, ALT elevada, náuseas, vómitos, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP), disgeusia, recuento de plaquetas disminuido, estomatitis, anemia, vómitos, disminución de peso, 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%).

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia \geq 1%) son encefalopatía hepática, SEPP, astenia y diarrea. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de pacientes con CHC incluyeron diarrea, SEPP, fatiga, apetito disminuido, hipertensión y náuseas.

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

Tabla 2. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Ocasionales	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Trombocitopenia, neutropenia	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		

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO		Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos		

Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea, mareos	Neuropatía periférica sensitiva	Convulsiones	Accidente cerebrovascular
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus		
Trastornos cardíacos				Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Hipertensión, hemorragia	Trombosis venosa, trombosis arterial pulmonar		Aneurismas 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	

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO		Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos		

Trastornos de la piely del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción	Prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios del color del pelo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en una extremidad	Espasmos musculares, artralgias	Osteonecrosis de la 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	Disminución de peso, aumento de ALT y AST séricas	ALP en sangre elevada, GGT aumentada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol elevado en sangre, disminución del Recuento de Leucocitos en	Aumento de triglicéridos en sangre	

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

		sangre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Hernia complicada	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en base a resultados de estudios clínicos publicados con Cabozantinib en pacientes con CCR y CHC

Perforación gastrointestinal (GI)

Se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % de los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición de las perforaciones GI fue de 10,0 semanas. En el estudio publicado de CCR sin tratamiento previo se notificaron perforaciones GI en un 2,6% de los pacientes tratados con Cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

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

Se han reportado asimismo casos de perforaciones letales en el programa clínico de Cabozantinib.

Encefalopatía hepática

En el estudio publicado de CHC se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con Cabozantinib; 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 publicados de CCR.

Diarrea

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

En el estudio publicado de CCR sin tratamiento previo se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con Cabozantinib; acontecimientos de grado 3 - 4 en el 10%.

En el estudio publicado de CHC se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con Cabozantinib, acontecimientos de grado 3 - 4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	BOZATINIX CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos	

modificaciones de la dosis, interrupciones y suspensiones en el 18%, 15% y 1% de los sujetos, respectivamente.

Fístulas

En el estudio publicado de CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF se notificaron fístulas en un 1,2 % de los pacientes tratados con Cabozantinib, incluyendo fístulas anales, de grado 2 y 3. La mediana del tiempo hasta la aparición de las fístulas fue de 30,3 semanas.

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

En el estudio publicado de CHC se notificaron fístulas en el 1,5% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

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

Hemorragia

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

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

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

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado de forma rara casos de SLPR.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS

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 Bozatinix y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad sugerida al menos semanal, o más frecuentemente según se considere apropiado de acuerdo al criterio del médico tratante para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	<p>BOZATINIX</p> <p>CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos</p>	

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648
- Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

PRESENTACIONES

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

 <p>VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i></p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase primario
	<p>BOZATINIX Cabozantinib 20 mg Comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BOZATINIX
CABOZANTINIB 20 mg
Comprimidos recubiertos
Laboratorio Varifarma S.A.
VÍA ORAL

Lote:

Vencimiento:



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

 <p>VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i></p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase primario
	<p>BOZATINIX Cabozantinib 40 mg Comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BOZATINIX
CABOZANTINIB 40 mg
Comprimidos recubiertos
Laboratorio Varifarma S.A.
VÍA ORAL

Lote:

Vencimiento:



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

 <p>VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i></p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase primario
	<p>BOZATINIX Cabozantinib 60 mg Comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BOZATINIX
CABOZANTINIB 60 mg
Comprimidos recubiertos
Laboratorio Varifarma S.A.
VÍA ORAL

Lote:

Vencimiento:



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase secundario
	BOZATINIX Cabozantinib 20 mg Comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

BOZATINIX
CABOZANTINIB 20 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Cabozantinib Malato* 25,35 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Lactosa Monohidrato; Hidroxipropilcelulosa LF; Croscarmelosa Sódica; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de Magnesio. Cápsula: Alcohol Polivinílico; Polietilenglicol 4000; Talco; Dióxido de Titanio; FD&C Azul #2 (indigo Carmín) laca aluminica; FD&C Azul #1 (Azul brillante) laca aluminica.

*Equivale a 20 mg de Cabozantinib.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Presentación: Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)
Certificado N°

Elaborador en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase secundario
	<p>BOZATINIX Cabozantinib 40 mg Comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

BOZATINIX
CABOZANTINIB 40 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Cabozantinib Malato* 50,70 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Lactosa Monohidrato; Hidroxipropilcelulosa LF; Croscarmelosa Sódica; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de Magnesio. Cápsula: Alcohol Polivinílico; Polietilenglicol 4000; Talco; Dióxido de Titanio.

*Equivale a 40 mg de Cabozantinib.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Presentación: Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)
Certificado N°

Elaborador en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

18 de noviembre de 2022

DISPOSICIÓN N° 9266**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59788****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000060-22-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
CABOZANTINIB 20 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 25,35 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672197
CABOZANTINIB 40 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 50,7 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672200
CABOZANTINIB 60 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 76,05 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672213



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, 18 DE NOVIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 9266

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59788

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BOZATINIX

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

CABOZANTINIB 20 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 25,35 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 54,45 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 27 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 3,6 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 7,2 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,44 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4000 0,407 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,727 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,533 mg CUBIERTA 1
INDIGO CARMIN (AZUL N 2 F.D.Y. C.) 0,331 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 0,162 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER PVC/PCTFE-ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS CON 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 A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EX07

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-kinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR) Bozatinix está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos.

Carcinoma hepatocelular (CHC) Bozatinix 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 VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698, BECCAR	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698, BECCAR	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698, BECCAR	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BOZATINIX

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

CABOZANTINIB 40 mg COMO CABOZANTINIB (S)- MALATO 50,7 mg
--

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 108,9 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 54 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 7,2 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 14,4 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,4 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,4 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 2,88 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 4000 1,44 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,08 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,8 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER PVC/PCTFE-ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS CON 10

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



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO

DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EX07

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-kinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR): Bozatinix está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos.

Carcinoma hepatocelular (CHC): Bozatinix 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

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



LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
----------------------------	--------	--	-----------------------	---------------------

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BOZATINIX

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 76,05 mg

Excipiente (s)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

<p>CELULOSA MICROCRISTALINA 163,35 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 81 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 10,8 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 21,6 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,6 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 3,6 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 4,32 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 2,26 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 4000 2,182 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,598 mg CUBIERTA 1 LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE TARTRAZINA (CI 19140) 0,22 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,22 mg CUBIERTA 1</p>

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

Envase Primario: BLISTER PVC/PCTFE-ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS CON 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 A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EX07

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

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-kinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR): Bozatinix está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos.

Carcinoma hepatocelular (CHC): Bozatinix 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 VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/1/	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	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



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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000060-22-3



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