República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-9051-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 6 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000052-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000052-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 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 susnormas 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 transcriptos 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 GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y101del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 ZANTERIB 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 09/02/2018 08:06:25, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 09/02/2018 08:06:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 09/02/2018 08:06:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 09/02/2018 08:06:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 09/02/2018 08:06:25 .

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 5°.-Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 24/08/2018 16:04:25 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- 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° 1-0047-2000-000052-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.06 09:47:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.06 09:47:43 -03'00'

ZANTERIB®
Cabozantinib 60 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de *ZANTERIB®* detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. **¿Qué es *ZANTERIB®* y para qué se utiliza?**
   ZANTERIB® es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo Cabozantinib.
   ZANTERIB® se utiliza para tratar a pacientes con cáncer renal avanzado (Carcinoma de Células Renales).

2. **¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *ZANTERIB®*?**
   No utilice *ZANTERIB®*:
   - Si es alérgico a Cabozantinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ***Ítem 7***)

   Advertencias y precauciones
   Consulte a su médico antes de empezar a tomar ***ZANTERIB®*** si:
   - Tiene algún sangrado inusual
   - Tiene presión arterial alta
   - Tiene planificada alguna cirugía, incluyendo cirugía dental. Debe interrumpir el tratamiento con ***ZANTERIB®*** al menos 28 días antes de cualquier cirugía planificada.
   - Tiene problemas hepáticos

   Uso de *ZANTERIB®* en niños
   Se desconoce si ***ZANTERIB®*** es seguro y eficaz en niños.

   Uso de *ZANTERIB®* con otros medicamentos
   Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos a base de hierbas, medicamentos de venta libre y vitaminas. ***ZANTERIB®*** y ciertos medicamentos pueden interactuar entre sí y ocasionar efectos secundarios.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. ***ZANTERIB®*** puede causar daño a su bebé en gestación.

- En caso de poder quedar embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con ***ZANTERIB®*** y durante 4 meses después de la última dosis de este medicamento. Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos que puede utilizar durante este tiempo.
- No tome ***ZANTERIB®*** si está pensando en quedar embarazada durante el tratamiento, ya que puede dañar gravemente a su bebé.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con ***ZANTERIB®***, consulte a su médico inmediatamente.
- No amamante durante el tratamiento con ***ZANTERIB®***, ya que se desconoce si ***ZANTERIB®*** pasa a la leche materna, ni durante 4 meses después de la última dosis de ***ZANTERIB®***.

***ZANTERIB®* contiene lactosa**
Los comprimidos de ***ZANTERIB®*** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de utilizar ***ZANTERIB®***.

3. ¿Cómo utilizar *ZANTERIB®*?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltele nuevamente.
Su médico le indicará la cantidad que debe tomar de ***ZANTERIB®*** y cuándo hacerlo.
Su médico puede modificar la dosis de ***ZANTERIB®*** durante el tratamiento, suspenderlo por algún tiempo o interrumpirlo por completo en caso de que experimente algún efecto secundario.

¿Cómo tomar *ZANTERIB®*?
Tome ***ZANTERIB®*** exactamente como le indicó su médico.
Trague los comprimidos de ***ZANTERIB®*** enteros con un vaso lleno (al menos 230 ml) de agua.
No triture los comprimidos de ***ZANTERIB®***.
No tome ***ZANTERIB®*** con alimentos. **No** debe ingerir ningún alimento, al menos, 2 horas antes y, al menos, 1 hora después de tomar ***ZANTERIB®***.
No beba jugo de pomelo, no consuma pomelo ni suplementos que contengan pomelo durante el tratamiento con ***ZANTERIB®***.

Si toma más *ZANTERIB®* del que debe
Si ha tomado más ***ZANTERIB®*** del que debe, contacte a su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano.

Si olvidó tomar *ZANTERIB®*
Si olvida tomar una dosis de ***ZANTERIB®***, y su próxima dosis es dentro de 12 horas o más, tómela tan pronto como lo recuerde. Y tome la próxima dosis en el horario habitual.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si olvida tomar una dosis de ***ZANTERIB®***, y debe tomar la próxima dosis en menos de 12 horas, omita la dosis olvidada y tome la próxima dosis en el horario habitual.
No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de *ZANTERIB®*?

Al igual que todos los medicamentos, ***ZANTERIB®*** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.
ZANTERIB® puede provocar los siguientes efectos adversos:

- **Sangrado intenso (hemorragia).** Informe a su médico de inmediato si presenta algún signo de sangrado durante el tratamiento con ***ZANTERIB®***, incluidos los siguientes:
  - Expectorar sangre o coágulos de sangre
  - Vomitar sangre o si el vómito tiene el aspecto de granos de café
  - Materia fecal roja o negra (como el alquitrán)
  - Sangrado menstrual más intenso de lo normal
  - O cualquier sangrado inusual o intenso
- **Un desgarro en la pared del estómago o los intestinos (perforación) o una conexión anormal entre dos partes del organismo (fístula).** Informe a su médico de inmediato si siente dolor o dolor a la palpación en la zona del estómago (abdomen). También es posible que se presenten trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y constipación.
- **Coágulos de sangre, accidente cerebrovascular, ataque cardíaco y dolor en el pecho.** Busque ayuda de emergencia de inmediato si presenta:
  - Hinchazón o dolor en los brazos o las piernas.
  - Confusión repentina, dificultad para hablar o comprender.
  - Falta de aire.
  - Sensación de desmayo o desmayo.
  - Problema repentino en la visión de uno o ambos ojos.
  - Sudoración mayor a lo normal.
  - Problema repentino para caminar.
  - Adormecimiento o debilidad en la cara, un brazo o una pierna, en especial de un lado.
  - Mareo, pérdida del equilibrio o la coordinación del cuerpo.
  - Dolor de cabeza intenso repentino.
- **Presión arterial alta (hipertensión).** La hipertensión es frecuente con ***ZANTERIB®*** y, a veces, puede ser grave. Su médico controlará la presión arterial antes de comenzar con el tratamiento con ***ZANTERIB®*** y durante el mismo. Si es necesario, su médico le recetará medicamentos para tratar la presión arterial alta.
- **Diarrea.** La diarrea es frecuente con ***ZANTERIB®*** y puede ser grave. Si es necesario, su médico le recetará medicamentos para tratar la diarrea. Informe a su médico de inmediato si presenta deposiciones frecuentes, flojas y/o acuosas.
- **Un problema de piel llamado reacción cutánea palmoplantar.** Las reacciones cutáneas palmoplantares son frecuentes y pueden ser graves. Informe a su médico de inmediato si presenta erupciones, enrojecimiento, dolor, inflamación o ampollas en la palma de las manos o la planta de los pies.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLRP).** Durante el tratamiento con ***ZANTERIB®*** puede presentarse una afección llamada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Informe a su médico de inmediato si tiene dolores de cabeza, convulsiones, confusión, cambios en la visión o problemas para pensar.

El médico podrá cambiarle la dosis, interrumpir de forma temporal o definitiva el tratamiento con ***ZANTERIB®*** si usted presenta ciertos efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes de ***ZANTERIB®*** son:

- Cansancio
- Vómitos
- Náuseas
- Alteración del sentido del gusto
- Disminución del apetito
- Inflamación y dolor en la boca
- Pérdida de peso

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ***ZANTERIB®.*** Para obtener más información, consulte a su médico.
Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece, incluido cualquier posible efecto adverso que no se haya mencionado en esta guía.

5. Sobredosificación con *ZANTERIB®*

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
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de *ZANTERIB®*

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Conserve ***ZANTERIB®*** a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

7. Información adicional de *ZANTERIB®*

Composición de *ZANTERIB®*

- El principio activo es Cabozantinib (como S-malato) 60 mg.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

Presentación de *ZANTERIB®*

Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o 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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescripta y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

firma digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ZANTERIB®
CABOZANTINIB 60 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de ***ZANTERIB®*** contiene: Cabozantinib (como S-malato) 60 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE26

INDICACIONES
ZANTERIB® está indicado para el tratamiento de pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Los ensayos bioquímicos y/o celulares *in vitro* han demostrado que Cabozantinib inhibe la actividad de la tirosina quinasa de MET, VEGFR-1, -2 y -3, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3 y TIE-2. Estos receptores de tirosina quinasa participan tanto en la función celular normal como en procesos patológicos como oncogénesis, metástasis, angiogénesis tumoral, resistencia a los medicamentos y mantenimiento del microambiente tumoral.
Farmacodinámica
La relación exposición-respuesta o seguridad para Cabozantinib es desconocida.
Electrofisiología cardíaca
El efecto de Cabozantinib administrado por vía oral sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer de tiroides medular, administrado con una dosis de 140 mg. Se observó un aumento medio en QTcF de 10 a 15 ms a las 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cabozantinib. No se pudo establecer definitivamente la relación entre la concentración y el intervalo QTc. No se observaron cambios en la morfología de las ondas cardíacas o nuevos ritmos. Ningún paciente tratado con Cabozantinib en este estudio ni ningún paciente tratado con Cabozantinib en el estudio de CCR (a una dosis de 60 mg) tuvo un QTcF confirmado > 500 ms.
Eficacia clínica y seguridad
Estudio 1
Fue un estudio aleatorizado (1:1), abierto, multicéntrico de Cabozantinib frente a everolimus realizado en pacientes con CCR avanzado que habían recibido al menos una terapia antiangiogénica previa. Los pacientes debían tener un Karnofsky Performance Score (KPS) ≥ 70%. Los pacientes fueron estratificados según el número de inhibidores de tirosina quinasa VEGFR previos (TKIs) y el grupo de riesgo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).
Los pacientes (N=658) fueron aleatorizados para recibir Cabozantinib (N=330) administrado por vía oral a 60 mg al día o everolimus (N=328) administrado por vía oral a 10 mg al día. La mayoría de los pacientes eran varones (75%), con una edad promedio de 62 años. Sesenta y nueve por ciento (69%) recibieron sólo un tratamiento antiangiogénico previo. Según los grupos de riesgo MSKCC, la distribución de los pacientes fue 46% favorable (sin factores de riesgo), 42% intermedia (un factor de riesgo) y 13% deficiente (2 o 3 factores de riesgo). Cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes tenían 3 o más órganos con enfermedad metastásica, incluidos pulmones (63%), ganglios linfáticos (62%), hígado (29%) y huesos (22%).
La principal medida de resultado de eficacia fue la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión radiológica independiente ciego entre los primeros 375 pacientes aleatorizados. Otros criterios de valoración de eficacia fueron la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) y la Sobrevida Global (SG) en la población con intención de tratar (ITT). Se realizaron evaluaciones tumorales cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y, a partir de entonces, cada 12 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. Los pacientes en ambos grupos que presentaron progresión de la enfermedad podían continuar el tratamiento según el criterio del investigador.
Se demostraron mejoras estadísticamente significativas de SLP, SG y TRO para Cabozantinib en comparación con everolimus (**Figuras 1** y **2**, y **Tablas 1** y **2**).

Figura 1: Sobrevida Libre de Progresión en Estudio 1 (primeros 375 pacientes aleatorizados)

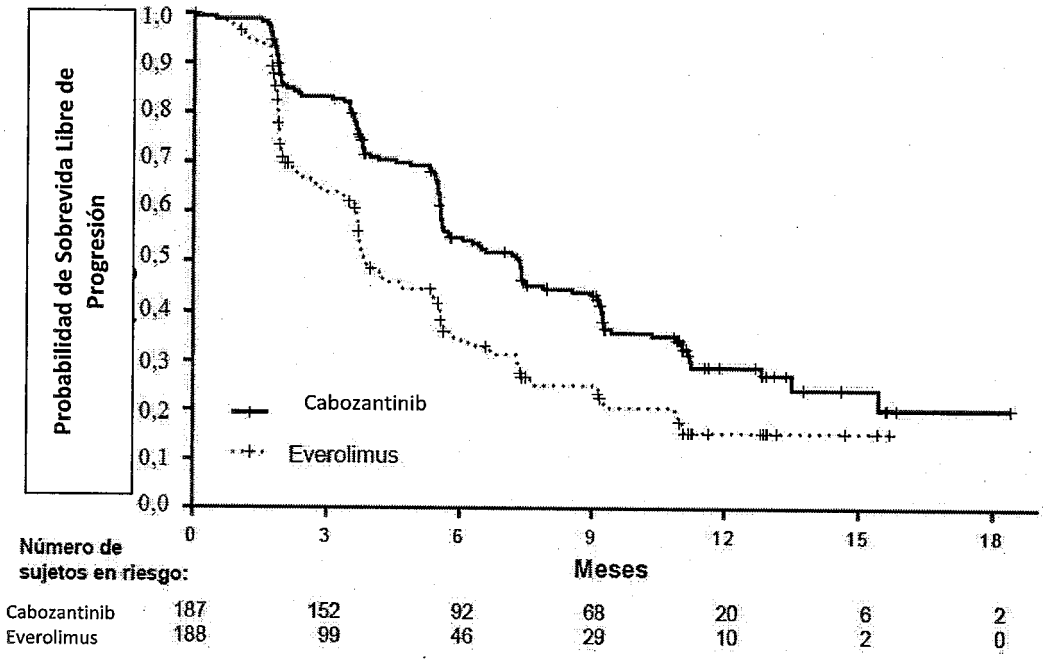


Tabla 1: Sobrevida Libre de Progresión en Estudio 1 (primeros 375 pacientes aleatorizados)

Criterio de valoración	Cabozantinib N = 187	Everolimus N = 188
Mediana SLP (IC 95%), meses	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)
Cociente de riesgo (IC 95%), valor p[1]	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001	

[1]prueba de rango logarítmico estratificada con tratamiento con TKI previo dirigido a VEGFR (1 frente a 2 o más) y criterios de pronóstico MSKCC para pacientes con CCR tratados previamente (0 frente a 1 frente a 2 o 3) como factores de estratificación (según datos de IVRS).

Figura 2: Sobrevida Global en Estudio 1 (ITT)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

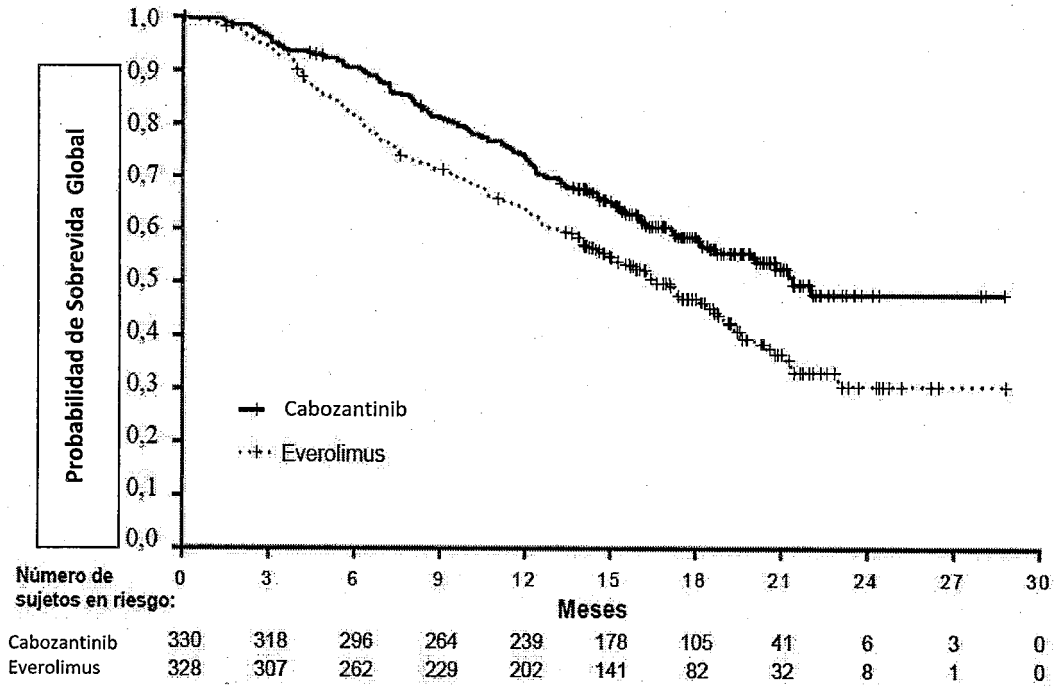


Tabla 2: Sobrevida Global y Tasa de Respuesta Objetiva en Estudio 1 (ITT)

Criterio de valoración	Cabozantinib N = 330	Everolimus N = 328
Mediana de SG (IC 95%), meses	21,4 (18,7, NE)	16,5 (14,7; 18,8)
Cociente de Riesgo (IC 95%), valor p[1]	0,66 (0,53; 0,83), p = 0,0003	
TRO confirmada (respuestas parciales solamente)(IC 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
valor p[2]	p < 0,0001	

[1] prueba de rango logarítmico estratificada con tratamiento con TKI previo dirigido a VEGFR (1 frente a 2 o más) y criterios de pronóstico MSKCC para pacientes con CCR tratados previamente (0 frente a 1 frente a 2 o 3) como factores de estratificación (según datos de IVRS).
[2] prueba de chi cuadrado

Estudio 2

Fue un estudio aleatorizado (1:1), abierto, multicéntrico de Cabozantinib frente a sunitinib realizado en pacientes con CCR avanzado que no habían recibido tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Cabozantinib (N=79) 60 mg por vía oral al día o sunitinib (N=78) 50 mg por vía oral al día (4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas de descanso) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes debían tener enfermedad de riesgo intermedio o deficiente según las categorías de los grupos de riesgo de IMDC. Los pacientes fueron estratificados según el grupo de riesgo IMDC y la presencia de metástasis óseas (si/no).

La mayoría de los pacientes eran varones (78%), con una edad promedio de 63 años. La distribución de los pacientes según los grupos de riesgo IMDC, fue 81% intermedia (1 o 2 factores de riesgo) y 19% deficiente (≥ 3 factores de riesgo). Treinta y seis por ciento (36%) de los pacientes tenían metástasis óseas. Cuarenta y seis por ciento (46%) de los pacientes fueron ECOG 0, 41 % ECOG 1 y 13% ECOG 2.

La principal medida de resultado de eficacia fue la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) por un comité de revisión radiológica independiente ciego retrospectivo (BIRC, por sus siglas en inglés).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cabozantinib demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP, según la evaluación de un comité de revisión radiológica independiente ciego, en comparación con sunitinib (**Figura 3, Tabla 3**). Los resultados de SG se presentan en la **Figura 4** y la **Tabla 3**, los resultados de TRO se presentan en la **Tabla 3**.

Figura 3: Sobrevida Libre de Progresión en Estudio 2 (ITT)

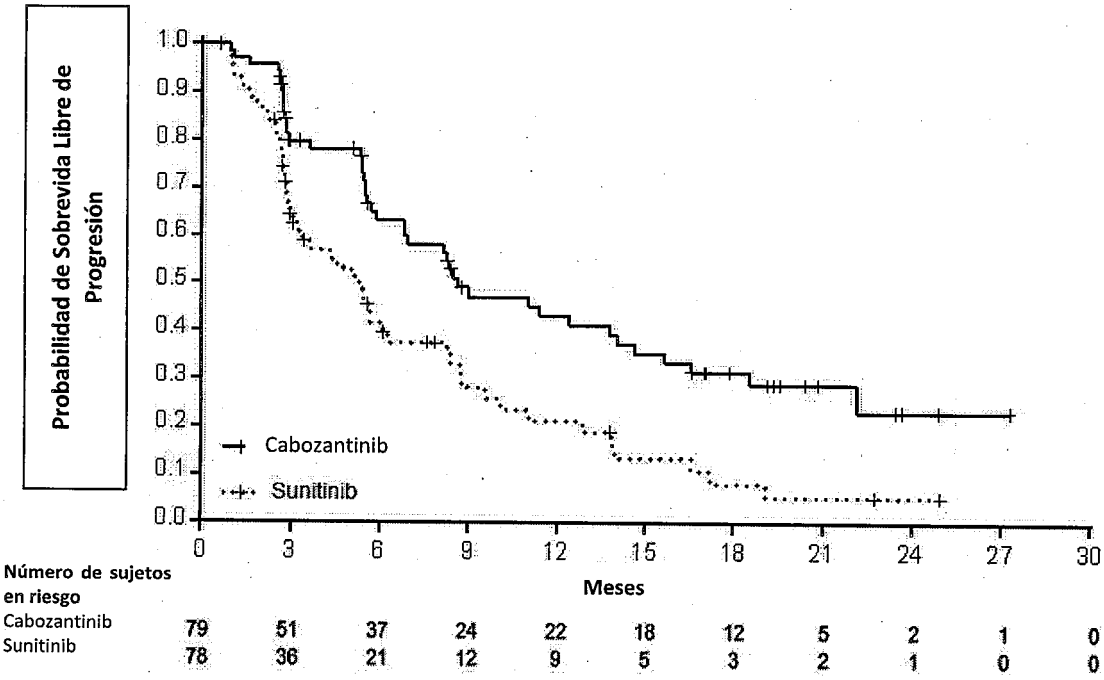


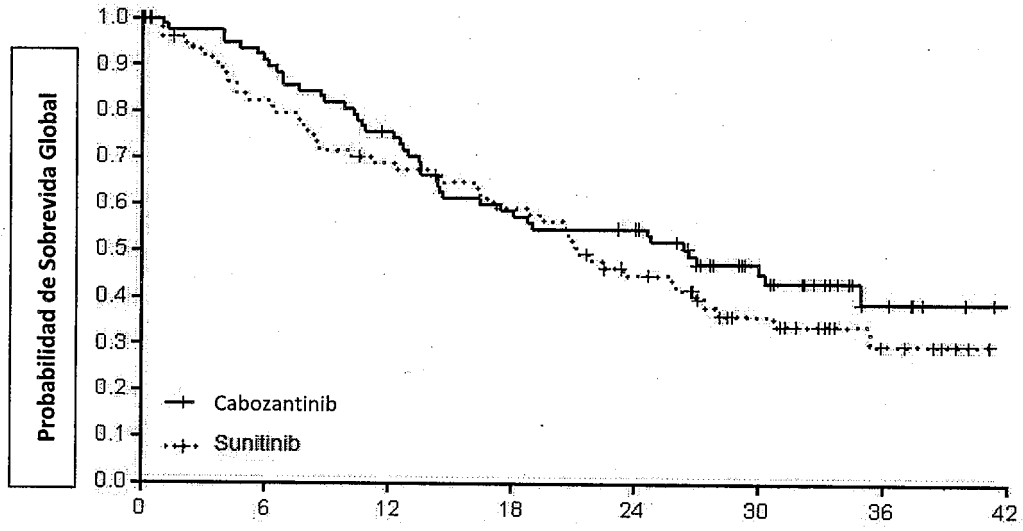
Tabla 3: Sobrevida Libre de Progresión, Sobrevida Global y Tasa de Respuesta Objetiva en Estudio 2 (ITT)

Criterio de valoración	**Cabozantinib** N=79	**Sunitinib** N=78
Sobrevida Libre de Progresión[1]		
Eventos, n(%)	43 (54)	49 (63)
Mediana de SLP (IC 95%),meses[1]	8,6 (6,8; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
Cociente de riesgo[2] (IC 95%), valor p[3]	0,48 (0,31; 0,74), p=0,0008	
Sobrevida global		
Eventos, n (%)	43 (54)	47 (60)
Cociente de riesgo[2,4] (IC 95%)	0,80 (0,53; 1,21)	
TRO confirmada, respuestas parciales solamente (IC 95%)[1,4]	20% (12,0; 30,8)	9% (3,7; 17,6)

[1] evaluado por un comité de revisión radiológica independiente ciego retrospectivo (BIRC)
[2] estimado a partir del modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox con factores de estratificación del grupo de riesgos IMDC y la presencia de metástasis óseas y tratamiento como covariables
[3] prueba de rango logarítmico estratificada bilateral con factores de estratificación del grupo de riesgos IMDC y la presencia de metástasis óseas
[4] no se realizaron ajustes de multiplicidad para SG ni TRO

Figura 4: Sobrevida Global en Estudio 2 (ITT)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



Número de sujetos en riesgo								
Cabozantinib	79	71	58	45	41	23	8	2
Sunitinib	78	61	50	42	29	17	6	0

FARMACOCINÉTICA

Las dosis diarias repetidas de 140 mg de Cabozantinib durante 19 días derivaron en 4 a 5 veces la acumulación media de Cabozantinib (en función del ABC) en comparación con una dosis única; el equilibrio se alcanzó el día 15.

Absorción

Después de la administración oral de Cabozantinib, la mediana de tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{máx}$) fue aproximadamente 3 a 4 horas después de la dosis.

Después de una dosis única de 140 mg, se observó un aumento del 19% en la $C_{máx}$ de la formulación en comprimidos en comparación con la formulación en cápsulas. Se observó una diferencia inferior al 10% en el ABC entre las formulaciones de Cabozantinib en comprimidos y en cápsulas (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

Los valores de $C_{máx}$ y ABC de Cabozantinib aumentaron un 41% y un 57%, respectivamente, después de una comida rica en grasas, en comparación con el estado en ayuno, en pacientes sanos a los que se les administró una dosis oral única de 140 mg de una formulación de Cabozantinib en cápsulas en investigación.

Distribución

El volumen de distribución oral (Vz/F) de Cabozantinib es aproximadamente 319 l. Cabozantinib presenta alta unión a proteínas en plasma humano (≥99,7%).

Metabolismo

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4 *in vitro*.

Eliminación

La vida media terminal prevista es de aproximadamente 99 horas y el clearance (Cl/F) en estado de equilibrio se estima en 2,2 l/h.

Excreción

Aproximadamente el 81% de la radioactividad total administrada se recuperó en un período de recolección de 48 horas después de una única dosis de 140 mg en pacientes sanos de una formulación de ^{14}C-Cabozantinib en investigación. Aproximadamente 54% se recuperó en las heces y 27% en la orina. Cabozantinib inalterado representó 43% de la radioactividad total en las heces y no fue detectable en orina después de un periodo de recolección de 72 horas.

Poblaciones especiales

Las siguientes características de los pacientes no mostraron ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de Cabozantinib: edad (32 a 86 años), sexo, raza (blancos y no

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

blancos) o insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR según sus siglas en inglés) mayor o igual a 30 ml/min/1,73 m^2 estimada según MDRD). Se desconoce la farmacocinética de Cabozantinib en pacientes con insuficiencia renal peor que moderada (eGFR inferior a 29 ml/min/1,73 m^2) estimada según la ecuación de MDRD o insuficiencia renal que requiere diálisis.

Insuficiencia hepática

La exposición a Cabozantinib ($ABC_{0\text{-}inf}$) aumentó un 81% y un 63%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B). No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

Población pediátrica

La farmacocinética de Cabozantinib no ha sido estudiada en la población pediátrica

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de CYP3A4 en relación con Cabozantinib

La administración de un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol (400 mg al día durante 27 días) a pacientes sanos aumentó la exposición plasmática de una dosis única de Cabozantinib ($ABC_{0\text{-}inf}$) en un 38%.

Inductores de CYP3A4 en relación con Cabozantinib

La administración de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina (600 mg al día durante 31 días) a pacientes sanos disminuyó la exposición plasmática de una dosis única de Cabozantinib ($ABC_{0\text{-}inf}$) en un 77%.

Cabozantinib en relación con los sustratos de CYP2C8

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la exposición plasmática ($C_{máx}$ y ABC) de dosis única de rosiglitazona (un sustrato de CYP2C8) cuando se administró concomitantemente con Cabozantinib en concentraciones plasmáticas en equilibrio (≥ 100 mg/día una vez al día durante un mínimo de 21 días) en pacientes con tumores sólidos.

Agentes modificadores del pH gástrico en relación con Cabozantinib

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la exposición plasmática (ABC) de Cabozantinib después de la administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones, esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días), con una dosis única de 100 mg de Cabozantinib a voluntarios sanos.

Estudios in vitro

Vías metabólicas

La inhibición de CYP3A4 redujo la formación del metabolito oxidativo en más de 80%. La inhibición de CYP2C9 tuvo un efecto mínimo en la formación del metabolito de Cabozantinib (es decir, una reducción <20%). La inhibición de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 no tuvo ningún efecto en la formación del metabolito de Cabozantinib.

Aunque Cabozantinib es un inhibidor de CYP2C8 *in vitro*, un estudio clínico de esta posible interacción concluyó que el uso concurrente no produjo ningún efecto clínicamente significativo en la exposición al sustrato de CYP2C8. En virtud de este hallazgo, otros sustratos menos sensibles de las vías afectadas por Cabozantinib *in vitro* (es decir, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) no fueron evaluados en un estudio clínico, porque, aunque no es posible descartar un efecto de exposición clínicamente significativo, es poco probable. Cabozantinib no inhibe las isoenzimas de CYP1A2 ni CYP2D6 *in vitro*.

Cabozantinib es un inductor del ARNm de CYP1A1; sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Cabozantinib no induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4.

Sistemas transportadores del medicamento

Cabozantinib es un inhibidor, pero no un sustrato, de las actividades de transporte de P-gp y tiene el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos coadministrados de P-gp. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Cabozantinib es un sustrato de MRP2 *in vitro*, y los inhibidores de MRP2 tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de Cabozantinib. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
La dosis diaria recomendada de ***ZANTERIB®*** es 60 mg.
No reemplace los comprimidos de ***ZANTERIB®*** por las cápsulas de Cabozantinib.
El tratamiento debe continuar hasta que el paciente ya no experimente ningún beneficio clínico o presente toxicidad inaceptable.

Ajuste de dosis
En pacientes sometidos a cirugía
El tratamiento con ***ZANTERIB®*** debe suspenderse al menos 28 días antes de la cirugía programada, incluyendo cirugía dental (ver ***ADVERTENCIAS***).
Según las reacciones adversas
El tratamiento de las reacciones adversas Grado ≤3 puede requerir modificaciones de dosis y/o cuidados de apoyo. Si se requiere una reducción de la dosis, se recomienda una disminución de 20 mg de la dosis previamente administrada. Si la reacción adversa Grado ≤ 3 es intolerable, se debe interrumpir el tratamiento con ***ZANTERIB®***. Ante la presencia de reacciones adversas NCI CTCAE Grado 4, se debe interrumpir el tratamiento con ***ZANTERIB®***.
Si la dosis fue suspendida, luego de la resolución/mejora (es decir, regreso al valor basal o resolución a Grado 1) de una reacción adversa, se debe reducir la dosis de la siguiente manera:
- Si previamente recibía una dosis diaria de 60 mg, reanudar el tratamiento con una dosis diaria de 40 mg.
- Si previamente recibía una dosis diaria de 40 mg, reanudar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg.
- Si previamente recibía una dosis diaria de 20 mg, reanudar el tratamiento con una dosis de 20 mg si es tolerable; de lo contrario, interrumpir ***ZANTERIB®***.

El tratamiento con ***ZANTERIB®*** se debe interrumpir de manera permanente en cualquiera de los siguientes casos:
- Desarrollo de fístula incontrolable o perforación gastrointestinal.
- Hemorragia grave.
- Evento tromboembólico arterial (p. ej., infarto de miocardio, infarto cerebral)
- Crisis hipertensiva o hipertensión grave a pesar de tratamiento médico óptimo
- Síndrome nefrótico
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En pacientes que reciben de forma concomitante un inhibidor potente de CYP3A4
La dosis diaria de ***ZANTERIB®*** se debe reducir en 20 mg (por ejemplo, de 60 mg a 40 mg diarios o de 40 mg a 20 mg diarios). La dosis utilizada antes de comenzar con el inhibidor de CYP3A4 se debe reanudar 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor potente.
En pacientes que reciben de forma concomitante un inductor potente de CYP3A4
La dosis diaria de ***ZANTERIB®*** se debe incrementar en 20 mg (por ejemplo, de 60 mg a 80 mg diarios o de 40 mg a 60 mg diarios) según se tolere. La dosis utilizada antes de comenzar con el inductor CYP3A4 se debe reanudar 2 a 3 días después de la interrupción del inductor potente. La dosis diaria de ***ZANTERIB®*** no debe exceder los 80 mg.
En pacientes con insuficiencia hepática
La dosis inicial de ***ZANTERIB®*** se debe reducir a una única dosis diaria de 40 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda ***ZANTERIB®*** en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Modo de administración
Trague los comprimidos de ***ZANTERIB®*** enteros. No triture los comprimidos de ***ZANTERIB®***.
No administre ***ZANTERIB®*** con alimentos. Los pacientes no deben ingerir ningún alimento durante al menos 2 horas antes y al menos 1 hora después de tomar ***ZANTERIB®***.
Los pacientes no deben ingerir alimentos (p. ej., pomelo o jugo de pomelo) o suplementos nutricionales que inhiben el citocromo P450 durante el tratamiento con ***ZANTERIB®***.
Los pacientes no deben tomar una dosis olvidada dentro de las 12 horas de la siguiente dosis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

ADVERTENCIAS
Hemorragia
Se han producido hemorragias graves y mortales con el uso de Cabozantinib. En dos estudios de CCR, la incidencia de eventos hemorrágicos Grado ≥ 3 fue del 3% en pacientes tratados con Cabozantinib.
Cabozantinib no se debe administrar a pacientes que tengan o estén en riesgo de hemorragia grave.
Fístulas y perforaciones gastrointestinales
En estudios de CCR, se informaron fístulas en el 1% de los pacientes tratados con Cabozantinib. Se produjeron perforaciones mortales en pacientes tratados con Cabozantinib. En estudios de CCR, se informaron perforaciones gastrointestinales en 1% de los pacientes tratados con Cabozantinib.
Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de fístulas y perforaciones, incluyendo abscesos y sepsis. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten una fístula que no se puede tratar adecuadamente o una perforación gastrointestinal.
Eventos trombóticos
El tratamiento con Cabozantinib produce una mayor incidencia de eventos trombóticos. En estudios de CCR, se produjeron tromboembolia venosa en 9% (incluido 5% de embolia pulmonar) y tromboembolia arterial en 1% de los pacientes tratados con Cabozantinib. Se produjeron eventos trombóticos mortales con el tratamiento de Cabozantinib.
El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollan un infarto agudo de miocardio o cualquier otra complicación tromboembólica arterial.
Hipertensión y crisis hipertensiva
El tratamiento con Cabozantinib produce una mayor incidencia de hipertensión emergente del tratamiento, incluida crisis hipertensiva. En estudios de CCR, se reportó hipertensión en 44% (18% Grado 3) de los pacientes tratados con Cabozantinib. Se debe monitorear la presión arterial antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con Cabozantinib. El tratamiento con Cabozantinib se debe suspender en el caso de hipertensión que no se puede controlar adecuadamente con tratamiento médico. Una vez controlada, el tratamiento con Cabozantinib se debe reanudar a una dosis reducida. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave que no se puede controlar con terapia antihipertensiva. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir si existe evidencia de crisis hipertensiva o hipertensión grave a pesar de tratamiento médico óptimo.
Diarrea
En estudios de CCR, se produjo diarrea en 74% de los pacientes tratados con Cabozantinib. Diarrea Grado 3 ocurrió en 11% de los pacientes tratados con Cabozantinib. El tratamiento con Cabozantinib se debe suspender en pacientes que desarrollen diarrea Grado 2 intolerable o diarrea Grado 3 o 4 que no se puede controlar con tratamientos antidiarreicos estándares hasta que mejoren a Grado 1; y reanudar el tratamiento con Cabozantinib a una dosis reducida.
Eritrodisestesia palmoplantar
En estudios de CCR, se produjo Eritrodisestesia palmoplantar (EPP) en 42% de los pacientes tratados con Cabozantinib. EPP Grado 3 ocurrió en 8% de los pacientes tratados con Cabozantinib. El tratamiento con Cabozantinib se debe suspender en pacientes que desarrollen EPP Grado 2 intolerable o EPP Grado 3 hasta que mejoren a Grado 1; y reanudar el tratamiento con Cabozantinib a una dosis reducida.
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Se han observado casos de SLPR, un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado mediante hallazgo característico en resonancia magnética, en estudios de Cabozantinib. Se debe realizar una evaluación para detectar SLPR en cualquier paciente que presente convulsiones, dolor

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de cabeza, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen SLPR.

Excipientes

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

Tabla 4. Interacciones medicamentosas clínicamente significativas que incluyen medicamentos que afectan a Cabozantinib

Inhibidores potentes de CYP3A4	
Implicancias clínicas	• El uso concomitante de Cabozantinib con un inhibidor potente de CYP3A4 aumentó la exposición de Cabozantinib en comparación con el uso de Cabozantinib solo. • El aumento de la exposición a Cabozantinib puede aumentar el riesgo de toxicidad relacionada con la exposición.
Prevención o control	Reducir la dosis de Cabozantinib si no se puede evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4
Ejemplos	Boceprevir, claritromicina, conivaptan, jugo de pomelo[a], indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol
Inductores potentes de CYP3A4	
Implicancias clínicas	• El uso concomitante de Cabozantinib con un inductor potente de CYP3A4 disminuyó la exposición de Cabozantinib en comparación con el uso de Cabozantinib solo. • La disminución de la exposición a Cabozantinib puede reducir la eficacia.
Prevención o control	Aumentar la dosis de Cabozantinib si no se puede evitar el uso concomitante con inductores potentes de CYP3A4.
Ejemplos	Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifabutina, rifapentina y Hierba de San Juan[b].

[a] El efecto del jugo de pomelo varía ampliamente entre las marcas comerciales y depende de la concentración, la dosis y la preparación. Los estudios han demostrado que se puede clasificar como un "inhibidor potente de CYP3A" cuando se usa una preparación específica (p. ej., dosis alta, doble concentración) o como un "inhibidor moderado de CYP3A" cuando se usa otra preparación (p. ej., dosis baja, concentración única).

[b] El efecto de la hierba de San Juan varía ampliamente y depende de la preparación.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

En base a los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, Cabozantinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado con el medicamento. En estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo animal, la administración de Cabozantinib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis provocó letalidad embriofetal y anomalías estructurales a exposiciones inferiores a las que se producen clínicamente a la dosis recomendada. Se debe advertir a las mujeres embarazadas o a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos graves y abortos para la población indicada. En la población general de USA, el riesgo estimado de defectos congénitos graves y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Anticoncepción
Se debe recomendar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Cabozantinib y durante 4 meses después de la última dosis.
Lactancia
No hay información sobre la presencia de Cabozantinib o sus metabolitos en la leche materna, o sus efectos en el bebé lactante o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves de Cabozantinib en un bebé lactante, se debe recomendar a las mujeres que amamantan, que no lo hagan durante el tratamiento con Cabozantinib y durante 4 meses después de la última dosis.
Fertilidad
Según los hallazgos en animales, Cabozantinib puede afectar la fertilidad en hombres y mujeres con capacidad reproductiva.
Poblaciones especiales
Población pediátrica
La seguridad y la eficacia de Cabozantinib no han sido establecidas en pacientes pediátricos.
Población de edad avanzada
En estudios de CCR, el 41% de los pacientes tratados con Cabozantinib tenían 65 años o más, y el 8% de los pacientes tenían 75 años o más.
Las reacciones adversas Grados 3 o 4 se produjeron en 73% de los pacientes de 65 años o más, y en 76% de los pacientes de 75 años o más. No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad más avanzada y jóvenes.
Pacientes con insuficiencia hepática
Una mayor exposición a Cabozantinib ha sido observada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se debe reducir la dosis de Cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). No se recomienda el uso de Cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay experiencia con Cabozantinib en pacientes con insuficiencia renal grave.
Datos preclínicos
Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
El potencial carcinogénico de Cabozantinib ha sido evaluado en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. En el estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la administración oral una vez al día de Cabozantinib produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitoma maligno/complejo maligno en combinación con feocromocitoma benigno o en feocromocitoma benigno solo en ratas macho con una dosis de 1 mg/kg (aproximadamente 5 veces la exposición humana por ABC a la dosis recomendada de 60 mg). Cabozantinib no fue carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos rasH2 a una exposición ligeramente superior a la exposición terapéutica prevista en humanos.
Cabozantinib no fue mutágenico *in vitro* en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo citogenético *in vitro* con linfocitos humanos ni en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*.
Sobre la base de los hallazgos no clínicos, el tratamiento con Cabozantinib puede afectar la fertilidad masculina y femenina. En un estudio de fertilidad en el que se administró Cabozantinib a ratas macho y hembra a dosis de 1; 2,5 y 5 mg/kg/día, la fertilidad en los machos se vio comprometida significativamente a dosis iguales o superiores a 2,5 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces el ABC en humanos a la dosis recomendada), con una disminución en los recuentos de espermatozoides y los pesos de los órganos reproductores. En las hembras, la fertilidad se redujo significativamente a dosis iguales o superiores a 1 mg/kg/día (5 veces el ABC en humanos a la dosis recomendada), con una disminución significativa en la cantidad de embriones vivos y un aumento significativo en las pérdidas pre y posimplantación.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las observaciones de los efectos sobre los tejidos del aparato reproductivo en estudios de toxicidad generales respaldaron los efectos observados en el estudio específico de fertilidad e incluyeron hipoespermia y ausencia de cuerpos lúteos en perros machos y hembras en un estudio de dosis repetidas de 6 meses con exposiciones plasmáticas (ABC) de aproximadamente 0,5 veces (machos) y < 0,1 veces (hembras) de las previstas en humanos a la dosis recomendada. Además, las ratas hembra a las que se administraron 5 mg/kg/día durante 14 días (aproximadamente 9 veces el ABC en humanos a la dosis recomendada) presentaron necrosis ovárica.

Toxicidad embriofetal

La administración de Cabozantinib a animales preñadas durante la organogénesis provocó mortalidad embrionaria a exposiciones inferiores a las que ocurrieron clínicamente a la dosis recomendada, y una mayor incidencia de variaciones esqueléticas en ratas y variaciones viscerales y malformaciones en conejos.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas preñadas, la administración oral diaria de Cabozantinib durante la organogénesis causó una mayor mortalidad embriofetal en comparación con los controles a una dosis de 0,03 mg/kg (aproximadamente 0,12 veces el ABC en humanos a la dosis recomendada). Los hallazgos incluyeron retardo en la osificación y variaciones esqueléticas a una dosis de 0,01 mg/kg/día (aproximadamente 0,04 veces el ABC en humanos a la dosis recomendada).

En conejas preñadas, la administración oral diaria de Cabozantinib durante la organogénesis derivó en hallazgos de variaciones y malformaciones viscerales que incluyeron bazo de menor tamaño y falta de lóbulo pulmonar a 3 mg/kg (aproximadamente 1,1 veces el ABC en humanos a la dosis recomendada).

En un estudio pre y posnatal en ratas, Cabozantinib fue administrado por vía oral desde el día 10 de gestación hasta el día 20 posnatal. Cabozantinib no produjo toxicidad materna adversa ni afectó el embarazo, el parto o la lactancia de ratas hembra; y no afectó la supervivencia, crecimiento o desarrollo posnatal de las crías a dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (0,05 veces la dosis clínica máxima recomendada).

Datos de animales jóvenes

Se administró Cabozantinib a ratas jóvenes una vez al día a dosis de 1 o 2 mg/kg/día desde el día 12 posnatal (comparable con menos de 2 años en humanos) hasta el día 35 o 70 posnatal. Las mortalidades se produjeron en dosis iguales y superiores a 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,16 veces la dosis clínica de 60 mg/día según el área de superficie corporal). Se observó hipoactividad en ambas dosis ensayadas el día 22 posnatal. Los órganos diana fueron generalmente similares a los observados en animales adultos, se produjeron en ambas dosis e incluyeron el riñón (nefropatía, glomerulonefritis), órganos reproductivos, tracto gastrointestinal (dilatación quística e hiperplasia en las glándulas de Brunner e inflamación del duodeno; hiperplasia epitelial de colon y ciego), médula ósea (hipocelularidad y depleción linfoide) e hígado. Las anomalías dentales y el blanqueamiento, así como los efectos en los huesos, incluyendo la reducción del contenido y la densidad mineral ósea, hipertrofia de la fisis y la disminución del contenido óseo cortical también se produjeron con todos los niveles de dosis. La recuperación no ha sido evaluada en el nivel de dosis de 2 mg/kg (aproximadamente 0,32 veces la dosis clínica de 60 mg según el área de superficie corporal) debido a niveles de mortalidad elevados. En el nivel de dosis baja, los efectos sobre los parámetros óseos se resolvieron de forma parcial; no obstante, persistieron los efectos en el riñón y el epidídimo/testículos después de la finalización del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Estudio 1

La seguridad de Cabozantinib fue evaluada en un ensayo aleatorizado, abierto, en el que 331 pacientes con CCR avanzado recibieron 60 mg de Cabozantinib y 322 pacientes recibieron 10 mg de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

everolimus administrados una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes en ambos grupos que tuvieron progresión de la enfermedad pudieron continuar con el tratamiento a criterio del investigador. La duración media del tratamiento fue 7,6 meses (rango 0,3-20,5) para los pacientes que recibieron Cabozantinib y 4,4 meses (rango 0,21-18,9) para los pacientes que recibieron everolimus.
Las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 25 % de los pacientes tratados con Cabozantinib incluyeron, en orden decreciente de frecuencia: diarrea, fatiga, náuseas, disminución del apetito, eritrodisestesia palmoplantar (EPP), hipertensión, vómitos, pérdida de peso y constipación. Las reacciones adversas Grados 3 -4 y las anomalías de laboratorio que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes fueron hipertensión, diarrea, fatiga, EPP, hiponatremia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, disminución de linfocitos, anemia, hipopotasemia y aumento de GGT.
La dosis se redujo en el 60% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en el 24% de los pacientes que recibieron everolimus. El veinte por ciento (20%) de los pacientes recibió 20 mg de Cabozantinib como su dosis más baja. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis en pacientes tratados con Cabozantinib fueron: diarrea, EPP, fatiga e hipertensión. Las reacciones adversas llevaron a la suspensión del tratamiento del estudio en 70% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en 59% de los pacientes que recibieron everolimus. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio en 10% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en 10% de los pacientes que recibieron everolimus. Las reacciones adversas más frecuentes que produjeron la interrupción permanente en los pacientes tratados con Cabozantinib fueron disminución del apetito (2%) y fatiga (1%).

Tabla 5. Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron Cabozantinib en el Estudio 1

Reacción adversa	Cabozantinib (n = 331)[1]		Everolimus (n = 322)	
	Todos los grados[2]	Grados 3-4	Todos los grados[2]	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	74	11	28	2
Náuseas	50	4	28	< 1
Vómitos	32	2	14	< 1
Estomatitis	22	2	24	2
Constipación	25	< 1	19	< 1
Dolor abdominal[3]	23	4	13	2
Dispepsia	12	< 1	5	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración				
Fatiga	56	9	47	7
Inflamación de la mucosa	19	< 1	23	3
Astenia	19	4	16	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	46	3	34	< 1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Eritrodisestesia palmoplantar	42	8	6	< 1
Erupción [4]	23	< 1	43	< 1
Piel seca	11	0	10	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión [5]	39	16	8	3
Investigaciones				

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pérdida de peso	31	2	12	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	9	0
Dolor de cabeza	11	< 1	12	< 1
Mareos	11	0	7	0
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo	21	0	< 1	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disfonía	20	< 1	4	0
Disnea	19	3	29	4
Tos	18	< 1	33	< 1
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia	17	5	38	16
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades	14	1	8	< 1
Espasmos musculares	13	0	5	0
Artralgia	11	< 1	14	1
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	12	2	9	< 1

[1] Un paciente aleatorizado a recibir everolimus recibió cabozantinib.
[2] Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.
[3] Incluye los siguientes términos preferidos: dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.
[4] Incluye los siguientes términos preferidos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustulosa, erupción vesicular, erupción genital, erupción intermitente en la pierna, erupción en el escroto y el pene, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme.
[5] Incluye los siguientes términos preferidos: hipertensión, aumento de la presión arterial, crisis hipertensiva, fluctuación de la presión arterial.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes (todos los grados) que se reportaron en < 10 % de los pacientes tratados con Cabozantinib incluyeron: complicaciones de la herida (2%), convulsiones (< 1%), pancreatitis (< 1%), osteonecrosis de la mandíbula (< 1%) y hepatitis colestática (< 1%).

Tabla 6: Anomalías de laboratorio que ocurrieron en ≥ 25 % de los pacientes que recibieron Cabozantinib en el Estudio 1

Prueba	Cabozantinib (n = 331)		Everolimus (n = 322)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Bioquímica				
Aumento de AST	74	3	40	< 1
Aumento de ALT	68	3	32	< 1
Aumento de creatinina	58	< 1	71	0
Aumento de triglicéridos	53	4	73	13
Hipofosfatemia	48	8	36	5
Hiperglucemia	37	2	59	8
Hipoalbuminemia	36	2	28	< 1
Aumento de ALP	35	2	29	1
Hipomagnesemia	31	7	4	< 1

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hiponatremia	30	8	26	6
Aumento de la GGT	27	5	43	9
Hematología				
Disminución de glóbulos blancos	35	< 1	31	< 1
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	31	2	17	< 1
Disminución de hemoglobina	31	4	71	17
Disminución de linfocitos	25	7	39	12
Disminución de plaquetas	25	< 1	27	< 1

ALP=fosfatasa alcalina; ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa, GGT=gamma glutamil transferasa.
Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

Estudio 2

La seguridad de Cabozantinib ha sido evaluada en un estudio aleatorizado, abierto, en pacientes con CCR avanzado, en el que 78 pacientes recibieron 60 mg de Cabozantinib una vez al día y 72 pacientes recibieron 50 mg de sunitinib administrados una vez al día (4 semanas en tratamiento seguidas de 2 semanas sin tratamiento), hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento fue 6,5 meses (rango 0,2-8,7) para los pacientes que recibieron Cabozantinib y 3,1 meses (rango 0,2-25,5) para los pacientes que recibieron sunitinib.

Dentro de los 30 días de tratamiento, se produjeron 4 muertes en pacientes tratados con Cabozantinib y 6 muertes en pacientes tratados con sunitinib. De los 4 pacientes tratados con Cabozantinib, dos pacientes murieron debido a perforación gastrointestinal; un paciente presentó insuficiencia renal aguda y otro paciente murió debido al deterioro clínico. Todas las reacciones adversas Grados 3 o 4 se recopilaron de toda la población de seguridad. Las reacciones adversas Grados 3 o 4 más frecuentes (≥ 5%) en pacientes tratados con Cabozantinib fueron hipertensión, diarrea, hiponatremia, hipofosfatemia, EPP, fatiga, aumento de ALT, disminución del apetito, estomatitis, dolor, hipotensión y síncope.

La mediana de la dosis diaria promedio fue 50,3 mg para Cabozantinib y 44,7 mg para sunitinib (excluyendo los días programados de sunitinib sin administración de dosis). La dosis se redujo en 46% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en 35% de los pacientes que recibieron sunitinib. La dosis fue suspendida en 73 % de los pacientes que recibieron Cabozantinib y en 71 % de los pacientes que recibieron sunitinib. Según la disposición de los pacientes, 21% de los pacientes que recibieron Cabozantinib y 22% de los pacientes que recibieron sunitinib interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa.

Tabla 7: Reacciones adversas Grados 3-4 que ocurrieron en ≥ 1% de los pacientes que recibieron Cabozantinib en el Estudio 2

	Cabozantinib (n = 78)	**Sunitinib (n = 72)**
	Grados 3 - 4[1]	**Grados 3 - 4[1]**
	Porcentaje (%) de pacientes	
Pacientes con cualquier reacción adversa Grados 3 - 4	68	65
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	10	11
Estomatitis	5	6
Náuseas	3	4
Vómitos	1	3
Constipación	1	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

administración		
Fatiga	6	17
Dolor	5	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hiponatremia[2]	9	8
Hipofosfatemia[2]	9	7
Disminución del apetito	5	1
Deshidratación	4	1
Hipocalciemia[2]	3	0
Hipomagnesemia[2]	3	0
Hipercalemia[2]	1	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Eritrodisestesia palmoplantar	8	4
Úlcera cutánea	3	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión [3]	28	21
Hipotensión	5	1
Angiopatía	1	1
Investigaciones		
Aumento de ALT[2]	5	0
Pérdida de peso	4	0
Aumento de AST[2]	3	3
Aumento de creatinina en sangre[2]	3	3
Disminución del recuento de linfocitos[2]	1	6
Disminución del recuento de plaquetas[2]	1	11
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Disnea	1	6
Disfonía	1	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	1	3
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	4	0
Estado de confusión	1	1
Infecciones e infestaciones		
Infección pulmonar	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	4	0
Dolor óseo	3	1
Dolor en las extremidades	3	0
Artralgia	1	0
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal aguda	4	1
Proteinuria	3	1

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.
[1] Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.
[2] Las anomalías de laboratorio se informan como reacciones adversas y no se basan en cambios en los valores de laboratorio.
[3] Incluye el término preferido: hipertensión.

SOBREDOSIFICACIÓN

Un caso de sobredosis ha sido informado en los estudios de Cabozantinib; un paciente inadvertidamente tomó el doble de la dosis prevista (200 mg diarios) durante nueve días. El paciente sufrió deterioro de la memoria Grado 3, cambios en el estado mental Grado 3, alteración

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cognitiva Grado 3, pérdida de peso Grado 2 y aumento del nitrógeno ureico en sangre Grado 1. El alcance de la recuperación no ha sido documentado.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN
ZANTERIB®/ Cabozantinib 60 mg: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

firma digital
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO (FRASCO): ETIQUETA

ZANTERIB®
CABOZANTINIB 60 mg
Comprimido recubierto

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

COMPOSICIÓN
Cada comprimido de ***ZANTERIB®*** contiene: Cabozantinib (como S-malato) 60 mg. Excipientes: c.s.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Lote: Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

Firma Digital
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia

Firma Digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

<u>PROYECTO DE RÓTULO</u>: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER *ZANTERIB®*

TUTEUR
Cabozantinib 60 mg

Lote:
Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

firma Digital
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia

firma Digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

ZANTERIB®
CABOZANTINIB 60 mg
Comprimido recubierto

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de ZANTERIB® contiene: Cabozantinib (como S-malato) 60 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

***ZANTERIB®* Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperaturas ambiente menor a 25°C en su envase original.**

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°

Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

CHITALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

firma digital
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia

Nota: igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

10 de septiembre de 2018

DISPOSICIÓN N° 9051

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

CERTIFICADO N° 58814

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000052-18-1

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
CABOZANTINIB 60 mg COMO CABOZANTINIB S-MALATO 76,04 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	653826

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 06 DE SEPTIEMBRE DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 9051

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58814

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZANTERIB

Nombre Genérico (IFA/s): CABOZANTINIB

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CABOZANTINIB 60 mg COMO CABOZANTINIB S-MALATO 76,04 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 92,7 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 46,6 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 7,2 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 14,4 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,4 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,9 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,4 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,1 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,072 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 ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) - FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 FRASCO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 FRASCO CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO UN FRASCO CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASE CONTENIENDO UN FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 28, 30

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE26

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ZANTERIB® está indicado para el tratamiento de pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado.

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 ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO SOLO EN BLISTER , LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	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
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000052-18-1

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-