



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-06430833-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-06430833-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TIXIREN / AXITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AXITINIB 1 mg y 5 mg; aprobada por Certificado N° 58.887.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TIXIREN / AXITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AXITINIB 1 mg y 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-41330564-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-41330511-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.887, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-06430833-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.05.27 23:07:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.27 23:07:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Tixiren®

Axitinib 1 mg – 5 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 1 mg contiene

Axitinib	1,00 mg
Celulosa microcristalina	63,25 mg
Lactosa monohidrato	32,00 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg
Estearato de magnesio	0,75 mg
Opadry HPII 85F28751	3,70 mg
Óxido de Hierro Rojo	0,30 mg

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene

Axitinib	5,00 mg
Celulosa microcristalina	107,43 mg
Lactosa monohidrato	56,00 mg
Croscarmelosa sódica	5,25 mg
Estearato de magnesio	1,32 mg
Opadry HPII 85F28751	6,00 mg
Óxido de Hierro Rojo	1,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína-quinasa.

Código ATC: L01XE17.

INDICACIONES

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica
Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Primera línea en carcinoma avanzado de células renales

Tixiren® (Axitinib) en combinación con Avelumab está indicado como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

Tixiren® (Axitinib) en combinación con Pembrolizumab está indicado como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

Segunda línea en carcinoma avanzado de células renales

Tixiren® (Axitinib) como agente único, está indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado luego del fracaso de una terapia sistémica previa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Según estudios publicados, se ha demostrado que Axitinib, inhibe los receptores de tirosina quinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR, por sus siglas en inglés) VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, el crecimiento tumoral y la progresión del cáncer en sí mismo. La proliferación de células endoteliales y su supervivencia, ambas mediadas por el VEGF, fueron inhibidas por Axitinib tanto de manera *in vitro* como en modelos de ratones. Axitinib demostró inhibir el crecimiento tumoral y la fosforilación del VEGFR-2 en modelos de ratón de xenoinjerto tumoral.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción y distribución

Seguido a la administración de una dosis única oral de 5 mg, el rango mediano de $T_{m\acute{a}x}$ fue de 2,5 a 4,1 horas. Basado en la vida media del plasma, se espera un estado de equilibrio dentro de los 2 a 3 días posteriores a la administración. La dosis de 5 mg de Axitinib dos veces al día resultó en aproximadamente 1,4 veces mayor acumulación en comparación con la administración de una dosis única. En estado de equilibrio, Axitinib exhibe una farmacocinética aproximadamente lineal dentro del rango de dosis de 1 mg a 20 mg. La biodisponibilidad media absoluta de Axitinib después de una dosis oral de 5 mg es del 58%.

Axitinib se une en gran medida ($> 99\%$) a las proteínas plasmáticas humanas, con una unión preferencial a la albúmina y con una unión más moderada a la glicoproteína ácida $\alpha 1$.

Cynthia N. Papiccio
Farmacológica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Metabolismo y eliminación

El rango de vida plasmática media de Axitinib va desde 2,5 a 6,1 horas. Axitinib es metabolizado primariamente en el hígado por CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1. De acuerdo con la bibliografía disponible, seguido a la administración oral de una dosis de 5 mg de Axitinib radioactivo, aproximadamente el 41% de la radioactividad fue recuperada en las heces y aproximadamente el 23% fue recuperada en la orina. El Axitinib inalterado, que representaba el 12% de la dosis, fue el componente principal identificado en las heces. No se detectó Axitinib inalterado en orina; los metabolitos del ácido carboxílico y de sulfóxido representaron la mayoría de la radioactividad en orina. En plasma, el metabolito de N-glucurónico representó el componente radioactivo predominante (50% de la radioactividad circulante) y el Axitinib inalterado y el metabolito sulfóxido, cada uno representó aproximadamente el 20% de la radiactividad circulante.

Los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido muestran aproximadamente ≥ 400 veces menos potencia *in vitro* contra VEGFR-2 comparado con Axitinib.

Interacciones droga-droga

Efectos de otras drogas sobre Axitinib

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado mediante el CYP3A4/5. Adicionalmente, la solubilidad acuosa de Axitinib es pH dependiente: a mayor pH, menor solubilidad. Véase sección POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES.

Efectos de Axitinib sobre otras drogas

Según bibliografía, estudios *in vitro* han demostrado que Axitinib tiene el potencial de inhibir al CYP1A2 y CYP2C8. Sin embargo, la co-administración de Axitinib con Paclitaxel, un sustrato del CYP2C8, no incrementó las concentraciones plasmáticas de Paclitaxel en los pacientes.

De acuerdo con la bibliografía disponible, estudios *in vitro* indicaron que, a concentraciones plasmáticas terapéuticas, Axitinib no inhibe al CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1. Estudios *in vitro* en hepatocitos humanos indicaron que Axitinib no induce al CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5.

Axitinib es un inhibidor del transportador de eflujo de la glucoproteína P (P-gp) *in vitro*. Sin embargo, no se espera que Axitinib inhiba P-gp a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

Cynthia N. Papiccio
Farmacocinética
Módulo 15-978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Insuficiencia hepática

Véase sección POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a severa no tuvo efectos significativos en la farmacocinética de Axitinib.

Otros factores intrínsecos

Los análisis farmacocinéticos poblacionales publicados indican que no hay efectos clínicamente relevantes por edad, sexo, peso corporal, raza, superficie corporal, genotipo UGT1A1 o genotipo CYP2C19 sobre el aclaramiento de Axitinib.

Axitinib en combinación con Avelumab

Cuando se administran 5 mg de Axitinib en combinación con 10 mg/kg de Avelumab, las respectivas exposiciones de Axitinib y Avelumab fueron comparables con los agentes individuales. No hay evidencia que sugiera un cambio clínicamente relevante del tiempo de aclaramiento de Avelumab a lo largo del tiempo en pacientes con CCR avanzado.

Axitinib en combinación con Pembrolizumab

Cuando se administran 5 mg de Axitinib en combinación con 200 mg de Pembrolizumab, las respectivas exposiciones de Axitinib y Pembrolizumab fueron comparables con los agentes individuales.

FARMACODINAMIA

Los efectos de una dosis única oral de Axitinib (5 mg) en ausencia o presencia de 400 mg de ketoconazol en el intervalo QTc fue evaluado y no se detectaron grandes cambios en el intervalo QTc medio (es decir, >20 ms) con placebo hasta 3 horas post dosis. Sin embargo, no pueden descartarse pequeños aumentos en el intervalo QTc medio (es decir, <10 ms).

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. n.º 15.5078
Laboratorio LKM S.A.
C/O Dirección Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Dosis recomendada

Primera línea en CCR avanzado

La dosis recomendada de Tixiren® (Axitinib) es de 5 mg vía oral, dos veces al día (tomada con un intervalo de 12 horas de separación) con o sin alimentos en combinación con 800 mg de Avelumab administrados en infusión intravenosa de más de 60 minutos cada dos semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Cuando Tixiren® (Axitinib) se emplea en combinación con Avelumab, la escalada de dosis por encima de la inicial de 5 mg puede ser considerada a intervalos de 2 semanas o más. Vea el prospecto de Avelumab para obtener información sobre la dosis recomendada.

La dosis recomendada de Tixiren® (Axitinib) es 5 mg vía oral, dos veces al día (tomada con un intervalo de 12 horas) con o sin alimentos en combinación con 200 mg de Pembrolizumab cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrados en infusión intravenosa de más de 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Cuando Tixiren® (Axitinib) se emplea en combinación con Pembrolizumab, la escalada de dosis por encima de la inicial de 5 mg puede ser considerada a intervalos de 6 semanas o más. Vea el prospecto de Pembrolizumab para obtener información sobre la dosis recomendada.

Segunda línea en CCR avanzado

Cuando Tixiren® (Axitinib) se emplea como agente único, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Administrar las dosis de Tixiren® (Axitinib) con un intervalo de aproximadamente 12 horas con o sin alimentos.

Instrucciones importantes sobre la forma de administración

Se debe aconsejar a los pacientes que los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua. Si el paciente vomita u omite una dosis, no debe tomarse una dosis adicional. Aconsejar a los pacientes que la siguiente dosis indicada se debe tomar en el horario habitual.

Lineamientos para la modificación de la dosis

El aumento o la reducción de la dosis se recomiendan en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales.

Durante el curso del tratamiento, es posible aumentar la dosis a los pacientes que toleren Tixiren® (Axitinib) durante por lo menos dos semanas consecutivas sin reacciones adversas de grado > 2 [según los Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés)], sean normotensos y no reciban medicación antihipertensiva. Cuando se recomienda un aumento de la dosis de 5 mg dos veces al día, la dosis de Tixiren®

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

(Axitinib) puede aumentarse a 7 mg dos veces al día y posteriormente a 10 mg dos veces al día usando el mismo criterio.

Durante el curso del tratamiento, el abordaje de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporaria o una discontinuación permanente y/o una reducción de la dosis de Tixiren® (Axitinib). Si se requiere una reducción de la dosis de 5 mg administrada dos veces al día, se puede reducir a 3 mg dos veces al día o incluso a 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de dosis en relación a la edad, raza, sexo o peso corporal del paciente.

Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5

La administración conjunta de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib, motivo por el cual debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5, por ejemplo: Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telitromicina y Voriconazol). Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga o que tenga un potencial mínimo de inhibición del CYP3A4/5.

Aunque el ajuste de dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar concomitantemente un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda una disminución de la dosis de Axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis, ya que se predice que esta reducción de dosis ajustará el área de Axitinib bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) al rango observado sin inhibidores. Las dosis subsecuentes pueden ser aumentadas o disminuidas basadas en la seguridad y tolerabilidad individual. Si se discontinúa la co-administración de un fuerte inhibidor, se deberá retornar a la dosis de Tixiren® (Axitinib) (después del de paso de 3 a 5 vidas medias del inhibidor), a la utilizada anteriormente al inicio de del inhibidor potente de CYP3A4/5.

Insuficiencia hepática

No se requiere realizar un ajuste en la dosis inicial cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) se recomienda una reducción de la dosis a aproximadamente la mitad (por ejemplo, la dosis de inicio debe reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). Las dosis posteriores podrán aumentarse o disminuirse en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. No se ha estudiado Axitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con Tixiren® (Axitinib) en combinación con Avelumab

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

- Si ALT o AST es ≥ 3 veces el límite superior normal (ULN, por sus siglas en inglés) pero < 5 veces ULN o la bilirrubina total es $\geq 1,5$ veces ULN pero < 3 veces ULN, discontinuar en forma permanente Tixiren® (Axitinib) y Avelumab hasta que estas reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1. En caso de que esta situación persistiera por un lapso superior a 5 días, se deberá considerar la terapia con corticosteroides (dosis inicial de 0,5 a 1 mg/kg/día de prednisona o algún equivalente seguido de una reducción gradual). Luego de la recuperación, se debe considerar las posibilidades de re-exposición con una sola de las drogas o de re-exposición secuencial con ambas drogas. Si se desafía con Tixiren® (Axitinib), se debe considerar la reducción de dosis de acuerdo a las guías recomendadas.
- Si ALT o AST es ≥ 5 veces ULN o > 3 veces ULN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces ULN o la bilirrubina total es ≥ 3 veces ULN, suspender permanentemente Tixiren® (Axitinib) y Avelumab y considerar la terapia con corticosteroides (a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o algún equivalente seguido de una reducción gradual).

Ver el prospecto de Avelumab por modificaciones adicionales de dosis de Avelumab.

En pacientes tratados con Tixiren® (Axitinib) en combinación con Pembrolizumab

- Si ALT o AST es ≥ 3 veces ULN pero < 10 veces ULN sin una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces ULN, suspender Tixiren® (Axitinib) y Pembrolizumab hasta que las reacciones adversas se restablezcan a Grado 0-1. Considerar terapia con corticosteroides. Considerar la re-exposición con una droga o la re-exposición secuencial con ambas drogas luego de la recuperación. Si la re-exposición se hace con Tixiren® (Axitinib), considerar la reducción de la dosis de acuerdo con las recomendaciones para modificación de dosis.
- Si ALT o AST ≥ 10 veces ULN o > 3 veces ULN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces ULN, discontinuar en forma permanente ambas drogas, Tixiren® (Axitinib) y Pembrolizumab y considerar la terapia con corticosteroides.

Ver el prospecto de Pembrolizumab por modificaciones adicionales de dosis de Pembrolizumab.

CONTRAINDICACIONES

Reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS

Hipertensión y crisis hipertensiva

Cynthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. Nº 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papicchio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Los niveles de tensión arterial deben estar controlados adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Tixiren® (Axitinib). Los pacientes deben ser monitoreados en búsqueda de hipertensión y recibir tratamiento antihipertensivo estándar según se requiera. Si la hipertensión persiste a pesar del tratamiento antihipertensivo, reducir la dosis de Tixiren® (Axitinib). Si pese al tratamiento antihipertensivo y la reducción de la dosis, la hipertensión continúa siendo severa y persistente, se debe discontinuar la administración de Tixiren® (Axitinib). Debe considerarse la discontinuación del tratamiento si hay evidencia de crisis hipertensiva. En caso de que se interrumpa el tratamiento con Tixiren® (Axitinib), debe controlarse la aparición de hipotensión en los pacientes que reciben medicación antihipertensiva.

Eventos tromboembólicos arteriales

Axitinib debe usarse con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos. Axitinib no se estudió en pacientes que presentaron un evento tromboembólico arterial dentro de los 12 meses previos.

Eventos tromboembólicos venosos

Axitinib debe usarse con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que presentaron un evento tromboembólico venoso dentro de los 6 meses previos.

Hemorragia

Axitinib no se estudió en pacientes con evidencia de metástasis cerebral no tratada o de hemorragia digestiva activa reciente y no debería administrarse a dichos pacientes. Si alguna hemorragia llegara a requerir intervención médica, la administración de Tixiren® (Axitinib) deberá interrumpirse temporalmente.

Falla cardíaca

Deben monitorearse los signos o síntomas de falla cardíaca durante el tratamiento con Tixiren® (Axitinib). El manejo de la falla cardíaca puede llegar a requerir la discontinuación permanente de Tixiren® (Axitinib).

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas

La aparición de síntomas de perforación gastrointestinal o fistulas debe controlarse periódicamente a lo largo del tratamiento con Tixiren® (Axitinib).

Cynthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papicchio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Disfunción tiroidea

La función tiroidea debe controlarse antes de la iniciación y, periódicamente, durante el tratamiento con Axitinib. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo deben tratarse según la práctica médica estándar de conservación del estado eutiroideo.

Riesgo de deterioro de la cicatrización de heridas

El deterioro en la cicatrización de las heridas puede ocurrir en pacientes que reciben drogas que inhiben la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, Axitinib tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas.

Suspender Tixiren® (Axitinib) por al menos dos días antes de una cirugía. No administrar por al menos 2 semanas posteriores a una cirugía mayor y hasta una adecuada cicatrización. La seguridad de la reanudación de Tixiren® (Axitinib) después de la resolución de las complicaciones en la cicatrización de heridas no ha sido establecida.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. También puede presentarse hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de SLPR. Debe discontinuarse la administración de Tixiren® (Axitinib) en pacientes que desarrollen SLPR. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Axitinib en pacientes que han experimentado SLPR con anterioridad.

Proteinuria

Se recomienda la monitorización de la proteinuria antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento con Tixiren® (Axitinib). Para los pacientes que desarrollen proteinuria de moderada a severa, reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con Tixiren® (Axitinib).

Hepatotoxicidad

Tixiren® (Axitinib) como agente único

Cuando Axitinib se emplea como agente único, antes del inicio y periódicamente durante el tratamiento, deben monitorearse: ALT, aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.076
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica
Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Tixiren® (Axitinib) en combinación con Avelumab o con Pembrolizumab

Axitinib en combinación con Avelumab o con Pembrolizumab puede causar hepatotoxicidad con frecuencias superiores a las esperadas de elevación de ALT y AST de Grado 3 y 4. Debe considerarse un control más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación con cuando los medicamentos se usan como monoterapia.

Suspender Axitinib y Avelumab para hepatotoxicidad moderada (Grado 2) y discontinuar en forma permanente la combinación en casos de hepatotoxicidad severa o peligrosa para la vida (Grados 3 o 4). Administrar corticosteroides según sea necesario. (Ver el prospecto de Avelumab).

Para enzimas hepáticas elevadas, interrumpir Axitinib y Pembrolizumab y considerar la administración de corticosteroides según sea necesario. (Ver el prospecto de Pembrolizumab).

Insuficiencia hepática

Se recomienda disminuir la dosis de Tixiren® (Axitinib) a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh). Axitinib no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de la escala Child-Pugh).

Eventos adversos cardiovasculares (EAC) importantes

Axitinib en combinación con Avelumab puede producir eventos cardiovasculares severos y fatales. Considerar evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se deben monitorizar los signos y síntomas de eventos cardiovasculares. Optimizar el manejo de los riesgos cardiovasculares, tales como hipertensión, diabetes o dislipidemia. Discontinuar Axitinib y Avelumab para eventos cardiovasculares de Grados 3-4.

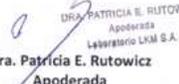
Toxicidad embrio-fetal

Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en estudios con animales, Axitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en humanos para informar el riesgo asociado a la droga. En estudios de desarrollo de toxicidad en ratones, Axitinib resultó teratogénico, embriotóxico y fetotóxico con exposiciones maternas que fueron más bajas que las exposiciones humanas a la dosis clínica recomendada.

Se debe advertir a las mujeres en edad reproductiva el potencial riesgo para el feto y utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tixiren® (Axitinib) y hasta por lo menos 1 semana después de la última dosis. De igual manera, se debe advertir de utilizar

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.076
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Tixiren® (Axitinib) y hasta por lo menos 1 semana después de la última dosis a los hombres con parejas mujeres en edad reproductiva.

Cuando Axitinib se utiliza en combinación con Avelumab o Pembrolizumab, debe verse el prospecto de Avelumab o Pembrolizumab para la información de embarazo y contracepción.

PRECAUCIONES

Precauciones generales

Interacciones

Inhibidores del CYP3A4/5

La coadministración de Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5 incrementó la exposición plasmática de Axitinib. La coadministración de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 debe ser evitada. El pomelo o el jugo de pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib, y debieran ser evitados. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se debe administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, debería reducirse la dosis de Tixiren® (Axitinib).

Inductores del CYP3A4/5

La administración conjunta de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, Rifampicina, Dexametasona, Fenitoína, Carbamazepina, Rifabutina, Rifapentina, Fenobarbital y Hierba de San Juan) debería ser evitada. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Inductores moderados del CYP3A4/5 (por ejemplo, Bosentan, Efavirenz, Etravirina, Modafinilo y Nafcilina) pueden reducir la exposición plasmática de Axitinib, y, de ser posible, debieran de ser evitados.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Axitinib.

De acuerdo a información disponible, Axitinib no fue mutagénico ni clastogénico. Axitinib fue genotóxico en un ensayo *in vivo* de micronúcleo de médula ósea de ratón.

Axitinib tiene el potencial de perjudicar la función reproductiva y la fertilidad en humanos.

Embarazo

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Basado en hallazgos en estudios publicados con animales y en su mecanismo de acción, Axitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en humanos para informar el riesgo asociado a la droga. Se debe informar a las mujeres con potencial reproductivo del potencial riesgo para el feto. Sin embargo, no se conoce el riesgo asociado a defectos mayores de nacimiento y abortos.

Cuando Tixiren® (Axitinib) se emplea en combinación con Avelumab o Pembrolizumab, ver la información sobre embarazo de los prospectos de Avelumab o Pembrolizumab.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Basado en estudios en animales disponibles en la literatura, Axitinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Cuando se emplea Tixiren® (Axitinib) en combinación con Avelumab o Pembrolizumab, ver la información de anticoncepción del prospecto, ya sea de Avelumab o de Pembrolizumab.

Prueba de embarazo

Verificar la situación de embarazo en mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con Tixiren® (Axitinib).

Anticoncepción

Mujeres

Tixiren® (Axitinib) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se recomienda a las mujeres en edad reproductiva utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con Tixiren® (Axitinib) y hasta por 1 semana después de la última dosis.

Hombres

Basado en hallazgos en estudios en animales disponibles en la literatura, se recomienda a los hombres con parejas mujeres en edad reproductiva, utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con Tixiren® (Axitinib) y hasta por 1 semana después de la última dosis.

Infertilidad en hombres y mujeres

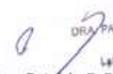
Basado en hallazgos en animales disponibles en la literatura, Tixiren® (Axitinib) puede perjudicar la fertilidad en hombres y mujeres en edad reproductiva.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICKA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de Axitinib en la leche humana, o sus efectos sobre el lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas en el lactante ocasionadas por Axitinib, debe aconsejarse a las madres que no amamenten durante el tratamiento ni por hasta dos semanas después de la dosis final.

Cuando Tixiren® (Axitinib) se emplea en combinación con Avelumab o Pembrolizumab, ver la información sobre lactancia en los prospectos de Avelumab o Pembrolizumab.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Empleo en ancianos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis cuando se administra Tixiren® (Axitinib) a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Se recomienda una disminución en la dosis inicial cuando se administra Tixiren® (Axitinib) a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B).

Axitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún ensayo de insuficiencia renal específico para Axitinib. No se requiere un ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal preexistente de leve a severa. Se debe proceder con cautela en pacientes en estadio final de enfermedad renal (Clcr <15 ml/min).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas fueron observadas con la administración de Axitinib:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.928
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.


Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

- Hipertensión y crisis hipertensiva
- Eventos tromboembólicos arteriales
- Eventos tromboembólicos venosos
- Hemorragia
- Falla cardíaca
- Perforación gastrointestinal y formación de fístulas
- Disfunción tiroidea
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
- Proteinuria
- Hepatotoxicidad
- Insuficiencia hepática

Primera línea en CCR avanzado

Axitinib en combinación Avelumab

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en pacientes que recibieron Axitinib en combinación con Avelumab fueron diarrea, fatiga, hipertensión, dolor musculoesquelético, náuseas, mucositis, eritrodisestesia palmo-plantar, disfonía, disminución de apetito, hipotiroidismo, rash, hepatotoxicidad, tos, disnea, dolor abdominal y cefalea, según se resumen a continuación:

Desórdenes gastrointestinales

Diarrea

Náuseas

Mucositis

Hepatotoxicidad

Dolor abdominal

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Fatiga

Desórdenes vasculares

Hipertensión

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Dolor musculoesquelético

Desórdenes del piel y tejidos subcutáneos

Eritrodisestesia palmo-plantar

Cynthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papicchio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Rash

Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino

Disfonía

Disnea

Tos

Desórdenes del metabolismo y la nutrición

Disminución del apetito

Desórdenes endócrinos

Hipotiroidismo

Desórdenes del sistema nervioso

Cefalea

Otra reacción adversa clínicamente importante incluyó artralgia, disminución de peso y escalofríos.

Las anormalidades de laboratorio seleccionadas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes tratados con Axitinib en combinación con Avelumab se resumen debajo:

Química

Aumento de triglicéridos en sangre

Aumento de creatinina en sangre

Aumento de colesterol en sangre

Aumento de alanina transferasa (ALT)

Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)

Disminución de sodio en sangre

Incremento de lipasa

Aumento de potasio en sangre

Aumento de bilirrubina en sangre

Hematológicos

Disminución de recuento de plaquetas

Disminución de hemoglobina

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Axitinib en combinación con Pembrolizumab

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en pacientes que recibieron Axitinib y Pembrolizumab fueron diarrea, fatiga/astenia, hipertensión, hipotiroidismo, disminución del apetito, hepatotoxicidad, eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, estomatitis/inflamación de la mucosa, disfonía, rash, tos y constipación, según se detallan debajo:

Desórdenes gastrointestinales

Diarrea

Náuseas

Constipación

General

Fatiga/Astenia

Vascular

Hipertensión

Hepatobiliar

Hepatotoxicidad

Endócrinos

Hipotiroidismo

Metabolismo y nutrición

Disminución de apetito

Piel y tejido subcutáneo

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

Estomatitis/inflamación de la mucosa

Rash

Respiratorios, torácicos y del mediastino

Disfonía

Tos

Las anomalías de laboratorio empeoradas respecto de la base en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron Axitinib con Pembrolizumab se resumen debajo:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Químicas

Hiperglicemia

Aumento de ALT

Aumento de AST

Aumento de creatinina

Hiponatremia

Hiperpotasemia

Hipoalbuminemia

Hipercalcemia

Hipofosfatemia

Aumento de fosfatasa alcalina

Hipocalcemia

Aumento de la bilirrubina en sangre

Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado

Hematológicos

Linfopenia

Anemia

Trombocitopenia

Segunda línea en CCR avanzado

Las reacciones adversas más comunes fueron:

Diarrea

Hipertensión

Fatiga

Disminución del apetito

Náusea

Disfonía

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

Disminución de peso

Vómitos

Astenia

Cintha N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Constipación
Hipotiroidismo
Tos
Inflamación de la mucosa
Artralgia
Estomatitis
Disnea
Dolor abdominal
Cefalea
Dolor en las extremidades
Rash
Proteinuria
Disgeusia
Piel seca
Dispepsia
Prurito
Alopecia
Eritema

Las reacciones adversas seleccionadas (de todos los grados) que fueron reportadas en <10% de los pacientes tratados con Axitinib incluyeron mareos (9%), dolor de abdomen superior (8%), mialgia (7%), deshidratación (6%), epistaxis (6%), anemia (4%), hemorroides (4%), hematuria (3%), tinnitus (3%), disminución de lipasa (3%), glosodinia (3%), embolismo pulmonar (2%), hemorragia rectal (2%), hemoptisis (2%), trombosis venosa profunda (1%), oclusión/trombosis de las venas de la retina (1%), policitemia (1%) y ataque isquémico transitorio (1%).

Las anomalías de laboratorio más comunes reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron Axitinib fueron:

Hematológicos

Disminución de la hemoglobina
Disminución de linfocitos (absolutos)

Cintha N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Disminución de plaquetas

Disminución de glóbulos blancos

Químicos

Aumento de creatinina

Disminución de bicarbonato

Hipocalcemia

Aumento de ALP

Hiperglicemia

Aumento de lipasa

Aumento de amilasa

Aumento de ALT

Aumento de AST

Hipernatremia

Hipoalbuminemia

Hiperpotasemia

Hipoglucemia

Hiponatremia

Hipofosfatemia

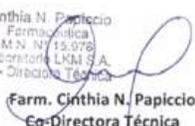
La selección de anomalías de laboratorio (de todos los Grados) que fueron reportadas en <10% de los pacientes tratados con Axitinib incluyeron: aumento de hemoglobina e hipercalcemia.

Experiencia post-comercialización

Según información publicada, las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de Axitinib posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto no es siempre posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga de manera confiable.

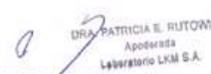
Desórdenes vasculares: disecciones, rupturas y aneurismas arteriales (incluyendo la aorta).

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Axitinib.

En caso de sospecha de sobredosis, Axitinib debe suspenderse y deben instaurarse cuidados de apoyo.

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.**
- **Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos de 1 mg.

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos de 5 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 58.887

Elaborado en: LABORATORIO LKM S.A. – Lynch 3461/63, C.A.B.A.

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone – Farmacéutico.

Fecha de la Última Revisión: Agosto, 2021.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-06430833 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.27 18:40:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.27 18:40:17 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Tixiren®

Axitinib 1 mg – 5 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

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

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

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

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de 1 mg contiene

Axitinib	1,00 mg
Celulosa microcristalina	63,25 mg
Lactosa monohidrato	32,00 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg
Estearato de magnesio	0,75 mg
Opadry HPII 85F28751	3,70 mg
Óxido de Hierro Rojo	0,30 mg

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene

Axitinib	5,00 mg
Celulosa microcristalina	107,43 mg
Lactosa monohidrato	56,00 mg
Croscarmelosa sódica	5,25 mg

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.079
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Estearato de magnesio	1,32 mg
Opadry HPII 85F28751	6,00 mg
Óxido de Hierro Rojo	1,00 mg

1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

Si su médico le receta Tixiren® (Axitinib) para ser administrado con Avelumab o Pembrolizumab, también lea el prospecto para Paciente de dichos medicamentos.

2) ¿Qué es y para que se utiliza este producto?

Tixiren® (Axitinib) es un agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-quinasa que está indicado en el tratamiento del cáncer de riñón que se ha diseminado o que no puede ser removido con cirugía (carcinoma avanzado de células renales o CCR). Se utiliza:

- En combinación con Avelumab o Pembrolizumab como primer tratamiento.
- Sólo, cuando no ha funcionado un régimen de tratamiento previo con otra droga.

Se desconoce si Axitinib es seguro y efectivo en niños.

3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Tixiren® (Axitinib) y durante el tratamiento?

- ¿Quiénes no deben tomar Tixiren® (Axitinib)?

No deben tomar Tixiren® (Axitinib) aquellas personas que presentan reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

- ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Tixiren® (Axitinib)?

Antes de tomar Tixiren® (Axitinib), dígame a su médico:

- Si usted tiene problemas en el hígado, riñón, corazón.
- Si usted tiene otro problema de salud.
- Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
- Si usted está amamantando.

En especial, dígame a su médico si usted:

- Tiene hipertensión (presión alta).
- Tiene problemas de tiroides.
- Tiene problemas en el hígado.

Cynthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica
Farm. Cynthia N. Papicchio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

- Tiene historia de coágulos de sangre en sus venas o arterias (tipos de vasos sanguíneos), incluyendo ataque cerebral, ataque al corazón o cambios en la visión.
- Tiene problemas de hemorragias.
- Tiene historia de problemas de corazón, incluyendo falla cardíaca.
- Tiene problemas para curar las heridas.
- Planea someterse a una operación o ha sido operado recientemente. Debería dejar de tomar Tixiren® (Axitinib) al menos dos días antes de la operación.

En el caso de las mujeres especialmente, usted debe decir a su médico si:

- Está embarazada o planea quedar embarazada. Tomar Axitinib durante el embarazo puede dañar al feto. No debería quedar embarazada mientras toma Axitinib.
- Está en edad fértil, ya que debería realizarse una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Axitinib. Debe utilizar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento y hasta por lo menos 1 semana después de su última dosis con Axitinib. Hable con su médico respecto de los métodos anticonceptivos que puede utilizar para evitar el embarazo durante este período.
- Está amamantando o planea amamantar. Se sabe que Axitinib pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y hasta por al menos 2 semanas después de su última dosis con Axitinib.

Para hombres con parejas mujeres en edad fértil:

- Use un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y al menos por 1 semana después de su última dosis con Axitinib.
- Si su pareja queda embarazada durante su tratamiento con Axitinib, avise a su médico de inmediato.

Axitinib puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres, lo que puede afectar su capacidad para tener un hijo.

- ¿Puedo tomar Tixiren® (Axitinib) con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre
- Suplementos a base de hierbas
- Vitaminas

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 13.076
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Tomar Axitinib junto con ciertos medicamentos puede causar serias reacciones adversas. Hable con su médico antes de empezar a tomar un medicamento nuevo. Lleve a la consulta una lista de todos los medicamentos que está tomando.

4) ¿Cómo debo tomar Tixiren® (Axitinib)?

La vía de administración de este producto es oral.

Tome Tixiren® (Axitinib) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Su médico puede cambiar su dosis, si es necesario.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Tixiren® (Axitinib) sin consultar primero con su médico.

Puede tomar Axitinib con o sin alimentos, 2 veces por día con un intervalo de 12 horas.

Trague los comprimidos de enteros, con un vaso de agua.

Su médico puede chequear su presión sanguínea regularmente durante el tratamiento con Axitinib.

No tome jugo de pomelo ni coma pomelo. El pomelo puede incrementar los niveles de Axitinib en sangre.

- ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de Axitinib, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.**
- **Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**
- **Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si usted vomita u olvida tomar una dosis de Axitinib, tome su próxima dosis al horario habitual. No tome 2 comprimidos al mismo tiempo.

5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Tixiren® (Axitinib)?

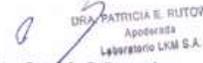
Axitinib puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Presión alta (hipertensión): la presión alta es común con Axitinib, y algunas veces puede ser grave. Su médico controlará regularmente su presión durante el tratamiento con Axitinib. Si usted presentara problemas de presión, su médico podría recetarle medicamentos para tratar la presión alta, bajar su dosis o interrumpir su tratamiento con Axitinib.

Problemas con coágulos de sangre en venas o arterias: Axitinib puede causar coágulos de sangre que pueden ser serios, y algunas veces provocar la muerte. Concurra al hospital más cercano y comuníquese con su médico si tiene algunos de los siguientes síntomas:

- Dolor o presión en el pecho
- Entumecimiento o debilidad en un lado de su cuerpo
- Dolor en los brazos, cuello o mandíbula
- Problemas para hablar
- Falta de aliento
- Dolor de cabeza
- Cambios en la visión

Hemorragias: Axitinib puede causar hemorragias, que pueden ser serias y, algunas veces, provocar la muerte. Concurra al hospital más cercano y comuníquese con su médico si tiene algunos de los siguientes signos o síntomas:

- Sangrado inesperado o sangrado que dure un largo tiempo, como ser:
 - Sangrado inusual de encías
 - Heces rojas o negras (parece alquitrán)
 - Sangrado menstrual o vaginal que es o se torna más abundante que lo normal
 - Si la hemorragia es severa y no la puede controlar
 - Moretones que aparecen sin causa o se agrandan
 - Tos con sangre, o coágulos de sangre
 - Orina color rosa o marrón
 - Vómitos con sangre o el vómito parece “granos de café”
- Dolor inesperado, hinchazón o dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza, mareos o debilidad

Falla cardíaca: su médico chequeará los signos y síntomas de falla cardíaca regularmente durante el tratamiento con Axitinib. La falla cardíaca puede ser seria y, algunas veces, provocar la muerte. Avise a su médico si tiene algunos de los siguientes síntomas durante su tratamiento con Axitinib:

- Cansancio
- Falta de aliento
- Hinchazón de su área estomacal (abdomen), piernas o tobillos
- Sobresalen las venas del cuello.

Desgarro de estómago o pared intestinal (perforación): el desgarro en el estómago o pared intestinal puede ser seria y, algunas veces, provocar la muerte. Concurra al hospital más cercano si tiene alguno de los siguientes síntomas:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
LABORATORIO LKM S.A.

- Dolor severo en el área del estómago (abdominal) o dolor en el área del estómago que no se va
- Vómito de sangre
- Materia fecal roja o negra

Problemas de las glándulas tiroides: su médico le hará análisis de sangre o chequeará el funcionamiento de su glándula tiroides durante su tratamiento con Axitinib. Dígale a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas durante su tratamiento con Axitinib:

- Cansancio que empeora o que no se va
- Aumento o pérdida de peso
- Si siente frío o calor
- Pérdida de cabello
- Su voz se hace más grave
- Calambres y dolores musculares

Riesgo de tener problemas de cicatrización de heridas: Las heridas pueden no cicatrizar adecuadamente durante el tratamiento con Axitinib. Dígale a su médico si planea someterse a alguna cirugía antes de comenzar o durante el transcurso del tratamiento con Axitinib.

Usted debería dejar de tomar Axitinib al menos 2 días antes de la cirugía planeada.

Su médico le dirá cuándo puede comenzar a tomar Axitinib nuevamente después de la cirugía.

Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR): Una condición llamada síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) puede suceder mientras está tomando Axitinib. Avise de inmediato a su médico si usted tiene:

- Dolor de cabeza
- Confusión
- Mareos
- Presión alta
- Debilidad
- Ceguera o cambios en la visión
- Problemas al pensar

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
ApoDERADA
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ApoDERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Proteína en orina: su médico analizará la proteína de su orina antes y durante su tratamiento con Axitinib. Si desarrolla proteína en su orina, su médico podría disminuir la dosis de Axitinib o interrumpir el tratamiento.

Problemas de hígado: su médico le hará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Axitinib para revisar la función de su hígado. Su médico podría suspender o interrumpir su tratamiento con Axitinib si usted desarrolla problemas de hígado graves.

Problemas de corazón: cuando se utiliza Axitinib con el medicamento Avelumab, pueden ocurrir problemas de corazón graves que pueden conducir a la muerte. Su médico lo revisará

para detectar posibles problemas de corazón durante su tratamiento con Axitinib. Dígame de inmediato a su médico o concurra al hospital si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Hinchazón del área del estómago, piernas, manos, pies o tobillos.
- Aumento de peso
- Falta de aliento
- Dolor o molestia en los brazos, espalda, cuello o mandíbula
- Sudoración fría repentina
- Náuseas o vómitos
- Molestia en el pecho, incluyendo dolor o presión
- Sensación de mareo

Los efectos adversos más comunes de Axitinib con Avelumab incluyen:

- Diarrea
- Niveles bajos de hormona tiroidea
- Sensación de cansancio
- Rash
- Dolor de huesos y músculos
- Problemas de hígado
- Náuseas
- Tos
- Úlceras en la boca
- Falta de aliento
- Rash, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel de las manos y los pies
- Dolor del área del estómago (abdomen)
- Ronquera
- Dolor de cabeza
- Disminución del apetito

Los efectos adversos más comunes de Axitinib con Pembrolizumab incluyen:

- Diarrea
- Náuseas
- Sensación de cansancio o debilidad
- Úlceras en la boca o hinchazón del delineado de la boca, nariz, ojos, garganta, intestinos o vagina
- Problemas de hígado
- Bajos niveles de hormona tiroidea
- Ronquera
- Disminución del apetito
- Rash
- Rash, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel de las manos y los pies
- Tos

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

- Constipación

Los efectos adversos más comunes de Axitinib como monoterapia incluyen:

- Diarrea
- Náuseas
- Sensación de cansancio o debilidad
- Ronquera
- Disminución del apetito
- Rash, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel de las manos y los pies
- Disminución de peso
- Constipación
- Vómitos

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Axitinib. Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios, incluso si no figuran en el listado anterior.

6) ¿Cómo debo conservar Tixiren® (Axitinib)?

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C, en su envase original.

7) Información adicional

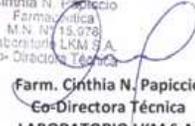
Este folleto resume la información más importante de Axitinib, para más información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

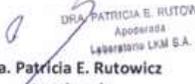
MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase se encuentran dañados.

Ud. puede tomar Tixiren® (Axitinib) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Tixiren® (Axitinib) luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto complete la ficha disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 13.076
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos de 1 mg.

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos de 5 mg.

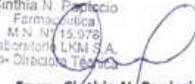
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 58.887

Elaborado en: LABORATORIO LKM S.A. – Lynch 3461/63, C.A.B.A.

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone – Farmacéutico.

Fecha de la Última Revisión: Agosto, 2021.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 13.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-06430833 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.27 18:40:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.27 18:40:07 -03:00