



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-6686-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 20 de Agosto de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000020-19-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000020-19-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

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

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

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, 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 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 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 25/01/2019 14:47:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 25/01/2019 14:47:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 08/08/2019 12:08:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 08/08/2019 12:08:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/08/2019 15:07:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 07/08/2019 15:07:30.

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

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

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

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000020-19-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.08.20 13:32:53 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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT.30715117564
Date: 2019.08.20 13:33:01 -0300

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

INCOX

AXITINIB 1 mg comprimidos recubiertos.

AXITINIB 5 mg comprimidos recubiertos.

Industria Argentina

Venta Bajo Receta archivada

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es INCOX y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de usar INCOX.?
3. ¿Cómo utilizar INCOX?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de INCOX?.

5. Conservación de INCOX.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es INCOX y para qué se utiliza?

INCOX es un medicamento que contiene como principio activo Axitinib.

Es un fármaco antineoplásico (para tratar los tumores) que disminuye el suministro de sangre al tumor y reduce el crecimiento del tumor.

Axitinib se encuentra indicado para el tratamiento de cáncer avanzado de riñón (carcinoma avanzado de células renales) cuando otros medicamentos no son capaces de frenar la progresión (el avance) de la enfermedad.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa este medicamento o por qué le ha sido recetado, consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de usar INCOX?

No debe tomar **INCOX**:

Si es alérgico a axitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en COMPOSICIÓN).

Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga cuidado especial con INCOX (PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS)

Consulte a su médico antes de tomar **INCOX** si:

- **Si tiene la tensión arterial alta.**

INCOX puede aumentar la tensión arterial. Es importante que controle su tensión arterial antes de empezar a tomar este medicamento, y de forma periódica durante el tratamiento. Si tiene la tensión arterial alta (hipertensión), se le puede tratar con medicamentos que reducen la tensión arterial. Su médico debe asegurarse de que tiene la tensión arterial controlada antes de iniciar el tratamiento con INCOX, y durante el tratamiento con este medicamento.

- **Si tiene problemas en la glándula tiroides.**

INCOX puede causar problemas en la glándula tiroides. Antes de iniciar el tratamiento con INCOX se debe controlar la función tiroidea y de manera periódica mientras lo está tomando. Si su glándula tiroidea no

segrega suficiente hormona tiroidea, se le puede tratar con hormona tiroidea sustitutiva antes o durante el tratamiento con este medicamento.

Si se encuentra cansado con mayor facilidad, tiene habitualmente más frío que otras personas o su voz se vuelve más grave mientras está tomando este medicamento debe contactarse con su médico.

- **Si ha tenido algún problema reciente de coágulos sanguíneos en venas y arterias (tipos de vasos sanguíneos), incluyendo ictus, ataque al corazón, embolismo o trombosis.**

INCOX puede producir acontecimientos tromboembólicos en venas o arterias. Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico si tiene síntomas tales como dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, falta de aliento, adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas al hablar, dolor de cabeza, cambios en la visión o mareo mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.

- **Si tiene problemas de sangrado.**

INCOX puede aumentar la posibilidad de sangrado. Consulte a su médico si tiene algún sangrado, escupe sangre o tiene esputos sanguinolentos mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.

- **Si durante el tratamiento con este medicamento tiene un dolor intenso de estómago (abdominal) o un dolor de estómago que no desaparece.**

INCOX puede aumentar el riesgo de desarrollar una úlcera en el estómago o en el intestino o la formación de fístulas (tubo anormal como si fuera un conducto desde una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel). Consulte a su médico si tiene dolor abdominal intenso mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.

- **Si va a ser sometido a una operación o si tiene una herida sin cicatrizar.**

Su médico deberá interrumpir INCOX al menos 24 horas antes de la operación, ya que puede afectar a la cicatrización de la herida. Su médico le indicará que reinicie el tratamiento con este medicamento luego de evaluar que la herida esté bien cicatrizada.

- **Si durante el tratamiento con este medicamento tiene síntomas tales como dolor de cabeza, confusión, convulsiones (ataques epilépticos) o cambios en la visión con o sin tensión arterial alta.**

INCOX puede producir un efecto adverso neurológico raro conocido como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

Si presenta alguno de los síntomas mencionados llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico ya que puede tratarse del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

- **Si tiene problemas en el hígado.**

Su médico le solicitará análisis de sangre para monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento con INCOX ya que este medicamento puede afectar su hígado.

- **Si durante el tratamiento con este medicamento tiene síntomas tales como cansancio excesivo, hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, dificultad para respirar o protrusión de las venas del cuello (venas muy marcadas).**

INCOX puede aumentar el riesgo de presentar acontecimientos de insuficiencia cardiaca. Su médico debe vigilar la aparición de signos o síntomas de acontecimientos de insuficiencia cardiaca de forma periódica a lo largo de todo el tratamiento con axitinib.

Uso en niños y adolescentes

INCOX no está recomendado en personas menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en niños ni en adolescentes.

Toma de INCOX con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden afectar a INCOX, o bien ser afectados por él. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos sin receta médica, vitaminas y plantas medicinales. Los medicamentos que se incluyen en este prospecto pueden no ser los únicos que interaccionen con INCOX.

Los medicamentos que se detallan a continuación pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con INCOX:

- ketoconazol o itraconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos;
- claritromicina, eritromicina o telitromicina, antibióticos utilizados para tratar las infecciones por bacterias;
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir, utilizados para tratar las infecciones por VIH/SIDA;
- nefazodona, utilizada para el tratar la depresión.

Los medicamentos que se detallan a continuación pueden disminuir la eficacia de INCOX:

- rifampicina, rifabutina o rifapentina, utilizados para el tratamiento de tuberculosis (TB);
- dexametasona, un medicamento esteroideo indicado para el tratamiento de diversas enfermedades, algunas de ellas graves;
- fenitoína, carbamazepina o fenobarbital, antiepilépticos utilizados para evitar las convulsiones o los ataques epilépticos;
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una planta medicinal utilizada para tratar la depresión.

No debe tomar estos medicamentos durante el tratamiento con INCOX. Si está tomando cualquiera de ellos, informe a su médico, farmacéutico o enfermero. Su médico puede cambiar la dosis de estos medicamentos, cambiar la dosis de INCOX o cambiar a otro medicamento.

INCOX puede aumentar los efectos adversos asociados a la teofilina, utilizada para el tratamiento del asma o de otras enfermedades pulmonares.

Toma de INCOX con alimentos y bebidas

No tome este medicamento con pomelo o zumo de pomelo, ya que puede hacer que aumenten los efectos adversos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- INCOX podría dañar al feto o al bebé lactante.
- No tome este medicamento durante el embarazo. Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico antes de tomarlo.

Durante el tratamiento con INCOX y hasta 1 semana después de la última dosis de este medicamento, utilice un método anticonceptivo fiable para evitar el embarazo.

- Durante el tratamiento con INCOX no debe dar el pecho. Si está dando el pecho, su médico le indicará si debe interrumpir la lactancia o bien interrumpir el tratamiento con INCOX.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta mareos y/o se siente cansado mientras se encuentra en tratamiento con INCOX, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

INCOX contiene lactosa (azúcar de la leche)

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo utilizar INCOX?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es 5 mg dos veces al día. Posteriormente su médico puede aumentar o disminuir su dosis dependiendo de cómo tolere el tratamiento con INCOX.

Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua, con o sin comida. Debe tomar las dosis de INCOX cada 12 horas aproximadamente.

Si toma más INCOX del que debe

Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160
- Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

Si es posible, muestre a su médico o lleve consigo el envase o este prospecto.

Si olvidó tomar INCOX

Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita mientras está tomando INCOX

Si vomita, no debe tomar una dosis adicional. Debe tomar la siguiente dosis prescrita a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con INCOX

Si no es capaz de tomar este medicamento tal y como su médico se lo ha recetado, o cree que ya no necesita más, contacte inmediatamente con su médico.

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de INCOX?

Al igual que todos los medicamentos, INCOX puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Debe contactar inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar INCOX”):

- **Eventos de insuficiencia cardíaca.** Consulte a su médico si siente cansancio excesivo, hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, dificultad para respirar o protrusión de las venas del cuello.
- **Coágulos sanguíneos (trombos) en venas y arterias (tipos de vasos sanguíneos), incluyendo ictus, ataque al corazón, embolismo o trombosis.** Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico si tiene síntomas tales como dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, falta de aliento, adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas al hablar, dolor de cabeza, cambios en la visión o mareo.
- **Eventos de sangrado.** Consulte a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas o problemas de sangrado grave durante el tratamiento con INCOX: heces de color negro como alquitrán, escape sangre o tiene esputos sanguinolentos, o cambios en su estado mental.
- **Úlcera en el estómago o en el intestino o formación de fístulas (tubo anormal como si fuera un conducto desde una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel).** Consulte a su médico si tiene dolor abdominal intenso.
- **Aumento grave de la tensión arterial (crisis hipertensiva).** Consulte a su médico si tiene una tensión arterial muy alta, dolor de cabeza intenso o dolor de pecho grave.
- **Alteración cerebral reversible (síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible)**

Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte a su médico si experimenta síntomas tales como dolor de cabeza, confusión, convulsiones (ataques epilépticos) o cambios en la visión con o sin tensión arterial

Otros efectos adversos con INCOX pueden incluir:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Tensión arterial alta o aumentos de la tensión arterial.
- Diarrea, náuseas o vómitos, dolor de estómago, indigestión, irritación de la boca, lengua o garganta, estreñimiento.
- Falta de aliento, tos, ronquera.
- Falta de energía, sensación de debilidad o cansancio.
- Disminución de la actividad de la glándula tiroides (puede verse en análisis de sangre).
- Enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies (síndrome mano-pie), erupción en la piel, sequedad de la piel.
- Dolor en las articulaciones, dolor en las manos o en los pies.
- Pérdida de apetito.
- Proteínas en orina (puede verse en análisis de orina).
- Pérdida de peso.
- Dolor de cabeza, alteración del gusto o pérdida del gusto.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Deshidratación (pérdida de los fluidos del cuerpo).
- Falla renal.
- Flatulencia (gases), hemorroides, sangrado en las encías, sangrado en el recto, sensación de ardor o escozor en la boca.
- Hipertiroidismo (puede verse en análisis de sangre).
- Dolor de garganta o irritación de nariz y garganta.
- Dolor muscular.

- Sangrado por la nariz.
- Picor en la piel, enrojecimiento de la piel, pérdida de cabello.
- Zumbidos/sonidos en los oídos (acúfenos).
- Disminución del recuento de glóbulos rojos (puede verse en análisis de sangre).
- Disminución del recuento de plaquetas (células sanguíneas que participan en la coagulación de la sangre) (puede verse en análisis de sangre).
- Presencia de glóbulos rojos en la orina (puede verse en análisis de orina).
- Cambios en los niveles de diferentes sustancias/enzimas en la sangre (puede verse en análisis de sangre).
- Aumento en el recuento de glóbulos rojos (puede verse en análisis de sangre).
- Hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, protrusión de las venas del cuello, cansancio excesivo, dificultad para respirar (signos que ponen en evidencia eventos de insuficiencia cardíaca).
- Fístula (comunicación anormal en forma de conducto, que parte de una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel).
- Mareos.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Reducción del recuento de glóbulos blancos (puede verse en las analíticas sanguíneas).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al 0800-333-3532.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de INCOX

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje exterior original bien cerrado, al resguardo de la luz y del calor.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de INCOX

El principio activo es axitinib. Los comprimidos de INCOX están disponibles en diferentes concentraciones:

Cada comprimido de INCOX 1mg contiene:

Axitinib 1mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (CI 16035), colorante amarillo tartrazina (CI 19140), colorante azul indigo carmin (CI 73015).

Cada comprimido de INCOX 5mg contiene:

Axitinib 5mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (CI 16035), colorante amarillo tartrazina (CI 19140), colorante azul indigo carmin (CI 73015).

Presentaciones de INCOX

INCOX 1 mg: Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

INCOX 5 mg: Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avenida General Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



Página 11 de 11

PROYECTO DE PROSPECTO

INCOX

AXITINIB 1 mg

AXITINIB 5 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de INCOX 1mg contiene:

Axitinib 1mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (CI 16035), colorante amarillo tartrazina (CI 19140), colorante azul indigo carmin (CI 73015).

Cada comprimido de INCOX 5mg contiene:

Axitinib 5mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (CI 16035), colorante amarillo tartrazina (CI 19140), colorante azul indigo carmin (CI 73015).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteinquinasa.

CÓDIGO ATC: L01XE17

INDICACIONES

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR avanzado) tras el fallo de un tratamiento sistémico previo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

MECANISMO DE ACCIÓN:

Axitinib es un inhibidor potente y selectivo de la tirosin quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están relacionados con la angiogénesis patológica en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib inhibe de forma potente la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales regulada por VEGF. Axitinib inhibió *in vivo* la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura del tumor de xenoinjertos que expresaban el receptor, produciendo retraso en el crecimiento tumoral, regresión e inhibición de metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.

Efecto sobre el intervalo QTc

La exposición plasmática de Axitinib, de hasta el doble de los niveles terapéuticos esperados tras una dosis de 5 mg, no dio lugar a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT, en un estudio aleatorizado cruzado en 35 voluntarios sanos a los que se administró 5 mg de Axitinib durante 7 días, con y sin 400 mg de ketoconazol durante 7 días.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de Axitinib se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en fase 3. Se estudiaron 723 pacientes con CCR avanzado cuya enfermedad había progresado durante o después del tratamiento con una terapia sistémica previa, incluyendo regímenes que contenían sunitinib-, bevacizumab-, temsirolimus-, o citoquinas. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir Axitinib (N = 361) o sorafenib (N = 362). Un comité central independiente evaluó a ciegas la variable de eficacia primaria, supervivencia libre de progresión (PFS: *Progression free survival*).

Las variables de eficacia secundaria incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR: *Objective response rate*) y supervivencia global (OS: *Overall survival*).

En la población de pacientes global y en los dos principales subgrupos (tratados previamente con sunitinib y tratados previamente con citoquinas) hubo una ventaja estadísticamente significativa de Axitinib sobre sorafenib en cuanto al criterio de eficacia primario de PFS (6,7 vs 4,7 meses, HR 0,67, $p < 0,0001$). (La magnitud del efecto de la mediana de PFS fue diferente en los subgrupos según la terapia previa. Dos de los subgrupos fueron demasiado pequeños para obtener resultados fiables (tratados previamente con temsirolimus o

tratados previamente con bevacizumab). No hubo diferencias estadísticamente significativas en OS entre los brazos en la población global (20,1 vs 19,2, HR 0,97, pns) o en los subgrupos según terapia previa.

FARMACOCINÉTICA

ABSORCIÓN:

Las concentraciones máximas de Axitinib en plasma se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas siguientes a la administración oral de Axitinib, con una mediana de T_{máx} que abarca desde las 2,5 a las 4,1 horas. La administración de Axitinib con una comida moderada en grasas dio lugar a una exposición un 10% más baja comparada con el ayuno nocturno. Una comida rica en grasas y altamente calórica originó una exposición un 19% superior en comparación con el ayuno nocturno. Axitinib se puede administrar con o sin alimentos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La media de C_{max} y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de Axitinib.

DISTRIBUCIÓN:

La unión *in vitro* de Axitinib a proteínas plasmáticas humanas es > 99% con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido α 1- glicoproteico. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida en pacientes con CCR avanzado, la media geométrica de la concentración plasmática máxima y del AUC 24h fueron 27,8 ng/ml y 265 ng.h/ml respectivamente. La media geométrica de aclaramiento oral y volumen aparente de distribución fueron 38 l/h y 160 l, respectivamente.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN:

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1.

Después de una administración oral de una dosis de 5 mg de Axitinib radioactivo, se recuperó un 30- 60% de radioactividad en heces y un 23% en orina. El 12% de Axitinib se excretó inalterado en heces. No se detectó Axitinib inalterado en orina; el ácido carboxílico y los metabolitos sulfóxidos representaron la mayoría de la radioactividad en orina. En plasma, el metabolito N-glucurónido representa el componente radioactivo mayoritario (50% de la radioactividad circulante) contabilizando el Axitinib inalterado y el metabolito sulfóxido un 20% cada uno de la radioactividad circulante.

La actividad de los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido frente a VEGFR-2 es respectivamente 400 y 8.000 veces menor que Axitinib.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No se ha detectado Axitinib inalterado en orina.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. En estudios clínicos con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, fueron excluidos aquellos pacientes con creatinina sérica > 1,5 veces el LSN y los pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min. Análisis farmacocinéticos han mostrado que el aclaramiento de Axitinib no se modifica en pacientes con insuficiencia renal, no siendo necesario un ajuste en la dosis.

Insuficiencia hepática:

Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que Axitinib se metaboliza principalmente a través del hígado. La exposición sistémica luego de una dosis única de Axitinib, comparado con pacientes con función hepática normal fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y superior (aproximadamente 2 veces) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B).

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe usarse en esta población (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Personas de edad avanzada, raza y género

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con cáncer avanzado (incluyendo carcinoma avanzado de células renales) y en voluntarios sanos indican que no se presentan diferencias clínicamente relevantes por edad, masa corporal, función renal, raza, género, genotipo UGT1A1o genotipo CYP2C19.

Población pediátrica

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Axitinib debe realizarlo un médico experimentado en el uso de quimioterapia.

POSOLOGÍA

La dosis inicial recomendada de Axitinib es de 5 mg dos veces al día.

Axitinib está formulado para administración oral.

Los comprimidos se administran por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua.

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable que no pueda manejarse con medicación concomitante o ajuste de dosis.

Si el paciente vomita u olvida tomar una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la siguiente dosis prescrita en el momento habitual.

Ajustes de dosis

Se recomienda aumentar o reducir la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Los pacientes que toleran la dosis de inicio de Axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > Grado 2 (es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] versión 3.0) durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mmHg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. En consecuencia, utilizando el mismo criterio, los pacientes que toleran una dosis de Axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.

La aparición de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Cuando la reducción de dosis es necesaria, la dosis de Axitinib 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 (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inhibición del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de la dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfi navir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se recomienda reducir la dosis de Axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debería reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente del tratamiento con Axitinib (ver PRECAUCIONES). Si se interrumpe la administración conjunta del inhibidor potente, debería considerarse la vuelta a la dosis de Axitinib utilizada de forma previa al inicio del inhibidor potente del CYP3A4/5 luego de que pasen 3 a 5 vidas medias del inhibidor (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

La administración conjunta de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Axitinib (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inductores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar junto con un inductor potente del CYP3A4/5 (rifampina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e hipérico), podría ser necesario el aumento gradual de la dosis de Axitinib. Se ha notificado que la máxima inducción con dosis altas de inductores potentes del CYP3A4/5 tiene lugar dentro de la primera semana de tratamiento con el inductor. Si la dosis de Axitinib se incrementa, se ha de monitorizar estrechamente al paciente en cuanto a la toxicidad. El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o una reducción de dosis del tratamiento con Axitinib Si se interrumpe la administración conjunta del inductor potente, la dosis de

Axitinib debe volver de inmediato a la utilizada antes del inicio del inductor potente del CYP3A4/5 (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis (PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con Axitinib en pacientes con un aclaramiento de creatinina de < 15 ml/min, por lo cual se sugiere especial precaución.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) se recomienda una reducción de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debe reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). No se ha estudiado Axitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en esta población (ver secciones ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Axitinib en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Axitinib o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación (ver COMPOSICIÓN).

ADVERTENCIAS

Antes del inicio y durante el tratamiento con Axitinib los eventos de seguridad que se describen a continuación deben ser monitoreados periódicamente.

Insuficiencia cardíaca

en ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con CCR tratados con axitinib se notificaron casos de insuficiencia cardíaca (como insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha).

Se deben monitorizar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca de forma periódica a lo largo del tratamiento con axitinib. El tratamiento de estos acontecimientos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con axitinib. (ver REACCIONES ADVERSAS)

Hipertensión

La hipertensión arterial (tensión arterial sistólica > 150 mmHg o tensión arterial diastólica > 100 mmHg) se detectó muy frecuentemente durante los estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, (ver REACCIONES ADVERSAS).

En un estudio clínico controlado, se observaron casos de hipertensión arterial a partir del cuarto día del comienzo del tratamiento con axitinib, y la mayoría de los casos se registraron dentro del primer mes de tratamiento. Por ello, la tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Axitinib. Si durante el control de los pacientes se detecta hipertensión arterial, es necesario indicar una terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos antihipertensivos, la dosis de Axitinib debe reducirse. Si los pacientes presentan hipertensión grave, se debe interrumpir Axitinib temporalmente y reiniciar a una dosis inferior una vez que el paciente se encuentre normotenso. Si se interrumpe Axitinib, a los pacientes que reciban medicamentos antihipertensivos igualmente se les debe monitorizar por la posibilidad de hipotensión arterial. (ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En caso de hipertensión arterial grave o persistente y síntomas que indiquen un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES), deberá considerarse realizar un diagnóstico por resonancia magnética cerebral (RM).

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y oclusión de las arterias retinianas) (ver REACCIONES ADVERSAS).

Axitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en riesgo de, o que tengan antecedentes de estos acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento embólico o trombótico arterial en los 12 meses anteriores.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y oclusión/trombosis retinal venosa) (ver REACCIONES ADVERSAS).

Axitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en riesgo de, o que tengan antecedentes de estos acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento embólico o trombótico venoso en los 6 meses anteriores.

Hemorragia

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos hemorrágicos (ver REACCIONES ADVERSAS). Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con evidencia de metástasis cerebrales no tratadas o con hemorragia gastrointestinal activa reciente, y por tanto, no debe ser utilizado en estos pacientes. Si alguna hemorragia requiere intervención médica, se ha de interrumpir temporalmente la dosis de Axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal y fístulas (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se deben monitorizar de forma periódica los síntomas de perforación gastrointestinal o fístula a lo largo del tratamiento con Axitinib.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos de PRES (ver REACCIONES ADVERSAS).

El PRES es un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede haber hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de PRES.

En pacientes con signos o síntomas de PRES, se ha de interrumpir el tratamiento con Axitinib de forma temporal o permanente. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Axitinib en pacientes que hayan experimentado previamente PRES.

Proteinuria

En estudios clínicos con Axitinib, se notificó proteinuria, incluyendo de severidad Grado 3 y 4 (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se recomienda monitorizar la proteinuria antes del inicio y, periódicamente, a lo largo del tratamiento con Axitinib. En el caso de pacientes que desarrollen proteinuria de moderada a grave, se ha de reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con Axitinib (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Se debe interrumpir el tratamiento con Axitinib si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

PRECAUCIONES

Alteración tiroidea

En estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron eventos de hipotiroidismo y, en menor extensión, de hipertiroidismo (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se debe monitorizar la función tiroidea antes del inicio del tratamiento y de forma periódica a lo largo del tratamiento con Axitinib. El hipotiroidismo o el hipertiroidismo se deben tratar de acuerdo a la práctica médica habitual para mantener el estado eutiroideo.

Elevación de la hemoglobina o del hematocrito

Durante el tratamiento con Axitinib puede haber un aumento en la hemoglobina o en el hematocrito, reflejo de un incremento en la masa de glóbulos rojos (ver sección REACCIONES ADVERSAS, policitemia). Un incremento en la masa de glóbulos rojos puede incrementar el riesgo de acontecimientos embólicos y trombóticos.

Se debe monitorizar la hemoglobina o el hematocrito antes del inicio, y periódicamente a lo largo del tratamiento con Axitinib. Si la hemoglobina o el hematocrito se incrementan por encima de los niveles normales, los pacientes se han de tratar de acuerdo a la práctica médica habitual para reducir la hemoglobina o el hematocrito a niveles aceptables.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales del efecto de Axitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se debe suspender el tratamiento con Axitinib al menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Axitinib tras la cirugía se ha de basar en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas.

Reacciones adversas relacionadas con el funcionamiento hepático

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas relacionadas con la función hepática. Las reacciones adversas de este tipo notificadas con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmáticas (ver sección 4.8). No se observaron aumentos simultáneos de ALT (> 3 veces el límite superior normal [LSN]) y bilirrubina (> 2 veces el LSN).

En un estudio clínico de búsqueda de dosis, aumentos simultáneos de ALT (12 veces el LSN) y de bilirrubina (2,3 veces el LSN), considerados como hepatotoxicidad relacionada con el medicamento, fueron observados en 1 paciente que recibió Axitinib a una dosis de inicio de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis de inicio recomendada).

Se debe monitorizar la función hepática antes del inicio y, periódicamente, a lo largo del tratamiento con Axitinib.

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos con Axitinib, la exposición sistémica a Axitinib fue aproximadamente dos veces superior en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) comparada con sujetos con la función hepática normal. Se recomienda una reducción de dosis cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) (ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no se debe utilizar en esta población.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los datos *in vitro* indican que Axitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4/5 y, en menor medida, por CYP1A2, CYP2C19, y uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Inhibidores del CYP3A4/5

Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días, duplicó la media del área bajo la curva (AUC) y aumentó en 1,5 veces la Cmax de una dosis única oral de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos. La administración conjunta de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Inhibidores del CYP1A2 y CYP2C19

CYP1A2 y CYP2C19 constituyen rutas minoritarias (< 10%) en el metabolismo de Axitinib. No se ha estudiado el efecto de inhibidores potentes de estas isoenzimas sobre la farmacocinética de Axitinib. Se debe tener precaución debido al riesgo de incremento de las concentraciones plasmáticas de Axitinib en pacientes que toman inhibidores potentes de estas isoenzimas.

Inductores del CYP3A4/5

Rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 600 mg una vez al día durante 9 días, redujo la media del AUC al 79% y la Cmax al 71% de una dosis única de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos.

La administración conjunta de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Estudios in vitro de la inhibición e inducción de CYP y UGT

Los estudios *in vitro* indican que Axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1 a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Los estudios *in vitro* indican que Axitinib tiene potencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la administración conjunta de Axitinib con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 (por ej. teofilina).

Los estudios *in vitro* también indican que Axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la administración conjunta de Axitinib con paclitaxel, un conocido sustrato del CYP2C8, no produjo un aumento en las concentraciones plasmáticas de paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado, lo que indica una ausencia de inhibición clínica del CYP2C8.

Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también indican que Axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5. Por tanto, no se espera que la administración conjunta de Axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5 administrados conjuntamente.

Estudios *in vitro* con P-glicoproteína

Los estudios *in vitro* indican que Axitinib inhibe la P-glicoproteína. Sin embargo, no se espera que Axitinib inhiba la P-glicoproteína a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Por tanto, no es de esperar que la administración conjunta de Axitinib aumente las concentraciones plasmáticas de digoxina o de otros sustratos de la P-glicoproteína, *in vivo*.

Lactosa

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y GENOTOXICIDAD

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Axitinib.

Genotoxicidad

Axitinib no fue mutagénico o clastogénico en pruebas de genotoxicidad *in vitro* convencionales. Se observó *in vitro* un aumento significativo de poliploidia a concentraciones > 0,22 µg/ml, y una elevación *in vivo* de eritrocitos micronucleares policromáticos al nivel de dosis sin efecto [NOEL, *No Observed Effect Levels* (Nivel de dosis sin efecto)] de 69 veces superior a la exposición esperada en humanos. Los hallazgos de genotoxicidad no se consideran clínicamente relevantes a los niveles de exposición observados en humanos.

Toxicidad reproductiva

Los hallazgos relacionados con Axitinib en los testículos y epidídimo incluyen disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, descenso en el número de células germinales, hipospermia o forma anormal del esperma, y reducción en el número y densidad del esperma. Estos hallazgos fueron observados en ratones a niveles de exposición aproximadamente 12 veces superior a la exposición esperada en humanos, y en perros a niveles de exposición por debajo de la exposición esperada en humanos. No hubo efecto en el apareamiento o fertilidad en ratones macho a niveles de exposición aproximadamente 57 veces la exposición esperada en humanos. Hallazgos en hembras incluyen señales de retraso en madurez sexual, reducción o ausencia de cuerpo lúteo, disminución de peso uterino y atrofia uterina a exposiciones equivalentes aproximadamente a la exposición esperada en humanos. Se observó una reducción en la fertilidad y en la viabilidad embrionaria en ratones hembra a todas las dosis evaluadas, con niveles de exposición a la dosis más baja de aproximadamente 10 veces la exposición esperada en humanos.

La exposición de ratones preñados a Axitinib mostró un aumento en la aparición de malformaciones de paladar hendido y variaciones esqueléticas, incluyendo retraso en la osificación a niveles de exposición por debajo de la exposición esperada en humanos. No se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo perinatal y postnatal.

Hallazgos de toxicidad en animales inmaduros

Se observó displasia ósea reversible en ratones y perros que recibieron Axitinib al menos durante 1 mes a niveles de exposición aproximadamente seis veces mayor que la exposición esperada en humanos.

Se observaron caries dentales parcialmente reversibles en ratones tratados durante más de 1 mes con niveles de exposición similares a la exposición esperada en humanos. No se han evaluado en animales jóvenes otras toxicidades de interés potencial para pacientes pediátricos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

FERTILIDAD

Teniendo en cuenta los datos preclínicos de seguridad, Axitinib tiene potencial para afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos.

EMBARAZO

No hay datos relativos al uso de Axitinib en mujeres embarazadas. Considerando las propiedades farmacológicas de Axitinib, éste podría causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones. No se cuentan con estudios clínicos adecuados y bien controlados en pacientes embarazadas en tratamiento con Axitinib. (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

No debe utilizarse Axitinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este medicamento.

Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten embarazarse mientras reciben axitinib, se les debe recomendar utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 semana tras finalizar el tratamiento. Las mujeres que se embarazan durante el tratamiento deben recibir información sobre los riesgos potenciales para el feto.

LACTANCIA

Se desconoce si Axitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Axitinib no debe utilizarse durante la lactancia.

USO PEDIATRICO

No se han llevado a cabo estudios sobre la seguridad y la eficacia de axitinib en pacientes pediátricos.

En animales se observaron toxicidades en huesos y dientes de ratones y perros inmaduros que recibieron axitinib oral dos veces al día durante 1 mes o más (los efectos óseos consistieron en engrosamiento de la placa de crecimiento y los dentales: anomalías de crecimiento en los incisivos (como caries dentales, maloclusiones y roturas o faltas dentarias) No se estudiaron otras toxicidades de importancia potencial para los pacientes pediátricos en animales jóvenes.

USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA (≥ 65 años)/ RAZA

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el 34% de los pacientes tratados con Axitinib tenían 65 años de edad o más. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (77%) o asiática (21%). Aunque no se puede descartar que haya una mayor sensibilidad al desarrollo de

reacciones adversas en pacientes de edad avanzada y de raza asiática, en general no se observaron grandes diferencias en la seguridad y efectividad de Axitinib entre pacientes con ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes, y entre pacientes de raza blanca y pacientes de otras razas.

No se requiere ajuste de dosis en base a la edad o raza del paciente (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR VEHÍCULOS Y MAQUINARIAS

La influencia de Axitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es menor. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos tales como mareos y/o fatiga durante el tratamiento con Axitinib.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Toxicidad a dosis repetida

Los principales hallazgos de toxicidad en ratones y perros tras dosis repetidas de hasta 9 meses fueron gastrointestinales, hematopoyéticos, reproductivos, esqueléticos y dentales, sin aparición de los mismos al nivel de dosis [NOAEL, *No Observed Adverse Effect Levels* (nivel de dosis en el que no aparecen efectos adversos)] aproximadamente equivalente o por debajo del nivel de exposición esperada en humanos a la dosis de inicio recomendada en clínica (según niveles de AUC).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 20\%$) en el tratamiento con Axitinib fueron: diarrea, hipertensión, fatiga, apetito disminuido, náuseas, peso disminuido, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

La Tabla de reacciones adversas presenta las reacciones adversas notificadas en un conjunto de datos agrupados de 672 pacientes a los que se administró Axitinib en estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con CCR (ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

Las frecuencias de reacciones adversas se ordenan según la siguiente clasificación:

- Muy frecuentes ($>1/10$)

- Frecuentes (>1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)
- Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La actual base de datos de seguridad de Axitinib es demasiado pequeña para detectar reacciones adversas raras y muy raras.

Las categorías se han asignado de acuerdo a las frecuencias absolutas de los datos de estudios clínicos agrupados. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas de una misma frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas notificadas en estudios CCR en pacientes que recibieron Axitinib

(N = 672)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los grados ^b	Grado 3 ^b	Grado 4 ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenia	1,6	0,1	0
		Policitemia ^c	1,5	0,1	0
	Poco frecuentes	Neutropenia	0,3	0,1	0
		Leucopenia	0,4	0	0
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^c	24,6	0,3	0
	Frecuentes	Hipertiroidismo ^c	1,6	0,1	0,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	39,0	3,6	0,3
	Frecuentes	Deshidratación	6,7	3,1	0,3
		Hiperpotasemia	2,7	1,2	0,1
		Hipercalcemia	2,2	0,1	0,3

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16,2	0,7	0
		Disgeusia	11,5	0	0
	Frecuentes	Mareos	9,1	0,6	0
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^c	0,3	0,1	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	3	0	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Acontecimientos de insuficiencia cardíaca ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	51,2	22,0	1,0
		Hemorragia ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
Trastornos	Muy	Disnea	17,1	3,6	0,6

respiratorios, torácicos y mediastínicos	frecuentes	Tos	20,4	0,6	0
		Disfonía ^d	32,7	0	0,1
	Frecuentes	Dolor bucofaringeo	7,4	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	55,4	10,1	0,1
		Vómitos	23,7	2,7	0,1
		Náuseas	33,0	2,2	0,1
		Dolor abdominal	14,7	2,5	0,3
		Estreñimiento	20,2	1,0	0
		Estomatitis	15,5	1,8	0
		Dispepsia	11,2	0,1	0
	Frecuentes	Dolor en el abdomen superior	9,4	0,9	0
		Flatulencia	4,5	0	0
		Hemorroides	3,3	0	0
		Glosodinia	2,8	0	0
		Perforación gastrointestinal y fístula ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
		Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano- pie)	32,1	7,6	0
		Erupción	14,3	0,1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Sequedad en la piel	10,1	0,1	0

	Frecuentes	Prurito	6,0	0	0
		Edema	3,7	0	0
		Alopecia	5,7	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Dolor en las extremidades	14,1	1,0	0,3
	Frecuentes	Mialgia	8,2	0,6	0,1
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria ^l	21,1	4,8	0,1
	Frecuentes	Fallo renal ^m	1,6	0,9	0,1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^d	13,8	2,8	0,3
		Inflamación de las mucosas	13,7	1,0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso	32,7	4,9	0
	Frecuentes	Aumento de la lipasa	3,7	0,7	0,7
		Aumento de la alanina aminotransferasa	6,5	1,2	0
		Aumento de la amilasa	3,4	0,6	0,4
		Aumento de la aspartato aminotransferasa	6,1	1,0	0
		Aumento de la	4,8	0,3	0

		fosfatasa alcalina			
		Aumento de la creatinina	5,7	0,4	0
		Aumento de la hormona estimulante de tiroides	7,9	0	0

a Las reacciones adversas se describen en función de la frecuencia de aparición durante el tratamiento para todas las causalidades.

b Terminología común del *National Cancer Institute* para reacciones adversas, versión 3.0

c Ver la sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

d Se notificaron casos mortales (Grado 5).

e Incluida la leucoencefalopatía.

f Incluida la insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disminución de la fracción de eyección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia ventricular derecha.

g Incluida la hipertensión acelerada, aumento de la tensión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva.

h Incluido el tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presencia de hematuria, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia por disfunción uterina, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hematocrito disminuido, hematoma, hematuria, hemoglobina disminuida, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de una arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, mayor propensión a los cardenales, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal baja, melenas, petequias, hemorragia faríngea, tiempo prolongado de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento disminuido de hematíes, hemorragia renal, hemorragia de la esclerótica, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia en astilla, hemorragia subaracnoidea, hemorragia de la lengua, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.

i Incluido el síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión retinal venosa, trombosis retinal venosa, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa en extremidades.

j Incluido el infarto de miocardio agudo, embolia, infarto de miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.

k La perforación gastrointestinal y la fístula incluyen los siguientes términos preferentes: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, goteo de anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación de intestino grueso, fístula esófago braquial y peritonitis.

l La proteinuria incluye los siguientes términos preferentes: proteínas en orina, presencia de proteína en orina y proteinuria.

m Incluida la insuficiencia renal aguda.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos de insuficiencia cardiaca (ver ADVERTENCIAS)

En un estudio clínico controlado con Axitinib (N = 359) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, entre

Página 21 de 26

los que se incluyeron insuficiencia cardiaca (0,6%), insuficiencia cardiorrespiratoria (0,6%), disfunción del ventrículo izquierdo (0,3%) e insuficiencia ventricular derecha (0,3%). Se notificaron reacciones adversas de insuficiencia cardiaca de grado 4 en el 0,6% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó insuficiencia cardiaca mortal en el 0,6% de los pacientes que recibieron Axitinib.

En los estudios en monoterapia con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca (entre los que se incluyeron insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha) en el 1,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca de grado 3/4 en el 1,0% de los pacientes que recibieron Axitinib y acontecimientos de insuficiencia cardiaca mortal en el 0,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Alteración tiroidea (ver PRECAUCIONES)

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 20,9% de pacientes e hipertiroidismo en el 1,1% de pacientes. Se notificó el aumento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) como una reacción adversa en el 5,3% de pacientes que recibieron Axitinib. Durante los controles analíticos rutinarios, se observó que en un 32,2% de los pacientes que recibieron Axitinib, la TSH aumentó a $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ en pacientes que tenían la TSH en $< 5 \mu\text{U/ml}$ antes del tratamiento.

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 24,6% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó hipertiroidismo en el 1,6% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (ver ADVERTENCIAS)

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas en el 3,9% de pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo embolismo pulmonar (2,2%), trombosis/oclusión retinal venosa (0,6) y trombosis venosa profunda (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas de grado 3/4 en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó embolismo pulmonar mortal en un paciente (0,3%) que recibió Axitinib.

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos en el 2,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 3 en el 0,9% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 4 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos mortales en el 0,1% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (ver ADVERTENCIAS)

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales en el 4,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo infarto de miocardio (1,4%), ataque isquémico transitorio (0,8%) y accidente cerebrovascular (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales de grado 3/4 en el 3,3% de pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron un infarto de miocardio agudo mortal y un accidente cerebrovascular mortal en un paciente cada uno (0,3%). En los estudios en monoterapia con Axitinib (N = 850), se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 5,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales en el 2,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 3 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 4 en el 1,3% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales mortales en el 0,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Policitemia (véase Elevación de la hemoglobina o del hematocrito en PRECAUCIONES)

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,4% de los pacientes que recibieron Axitinib. Los controles analíticos rutinarios detectaron un aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 9,7% de los pacientes que recibieron Axitinib. En cuatro estudios clínicos con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR (N = 537), se observó aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 13,6% de los que recibían Axitinib.

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,5% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Hemorragia (ver ADVERTENCIAS)

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR que excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, se notificaron reacciones adversas hemorrágicas en un 21,4% de los pacientes que recibieron Axitinib. Las reacciones adversas hemorrágicas en pacientes tratados con Axitinib incluyeron epistaxis (7,8%), hematuria (3,6%), hemoptisis (2,5%), hemorragia rectal (2,2%), sangrado gingival (1,1%), hemorragia gástrica (0,6%), hemorragia cerebral (0,3%) y hemorragia del tracto gastrointestinal inferior (0,3%). Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado > 3 en el 3,1% de los pacientes que recibieron Axitinib (incluyendo hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior y hemoptisis). Se notificó hemorragia mortal en un paciente (0,3%) que recibía Axitinib (hemorragia gástrica). En los estudios en monoterapia con Axitinib (N = 850), se notificó hemoptisis en el 3,9% de pacientes; se notificó hemoptisis de grado > 3 en el 0,5% de los pacientes.

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 25,7% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 3 en el 3% de los pacientes. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 4 en el 1% de los pacientes y se notificaron hemorragias mortales en el 0,4% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo fístula anal (0,6%), fístula (0,3%) y perforación gastrointestinal (0,3%). En los estudios en monoterapia con Axitinib (N = 850), se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,9% de los pacientes y se notificó perforación gastrointestinal mortal en un paciente (0,1%).

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron perforaciones gastrointestinales y fístulas en el 1,9% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Axitinib puede ocasionar un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede haber hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de este síndrome. En pacientes con signos o síntomas de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, se ha de interrumpir el tratamiento con axitinib de forma temporal o permanente. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con axitinib en pacientes que hayan experimentado previamente este síndrome. (ver ADVERTENCIAS)

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antídoto específico conocido para la sobredosis de Axitinib.

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de CCR avanzado, un paciente que recibió inadvertidamente una dosis de 20 mg dos veces al día durante 4 días experimentó mareo (grado 1).

En un estudio clínico para la búsqueda de dosis de Axitinib los sujetos que recibieron dosis de inicio de 10 mg dos veces al día o de 20 mg dos veces al día experimentaron como reacciones adversas hipertensión, convulsiones asociadas a hipertensión y hemoptisis mortal.

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 Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532

PRESENTACIÓN

INCOX 1mg: Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

INCOX 5mg: Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje exterior original bien cerrado, al resguardo de la luz y del calor.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avenida General Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



Página 26 de 26

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

INCOX
AXITINIB 1 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lote: Vencimiento:


anmat
VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472


anmat
BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

INCOX
AXITINIB 5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lote:

Vencimiento:


anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472


anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

INCOX

AXITINIB 1 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de INCOX 1mg contiene:

Axitinib 1mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (CI 16035), colorante amarillo tartrazina (CI 19140), colorante azul indigo carmin (CI 73015).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje exterior original bien cerrado, al resguardo de la luz y del calor.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y 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.**

Esp. Med. Aut. Por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Gral Lemos N°2809, Los Polvorines, Pci

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Lote:

Vencimiento:


BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

INCOX

AXITINIB 5 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de INCOX 5mg contiene:

Axitinib 5mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (CI 16035), colorante amarillo tartrazina (CI 19140), colorante azul indigo carmin (CI 73015).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje exterior original bien cerrado, al resguardo de la luz y del calor.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y 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.**

Esp. Med. Aut. Por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Gral Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Lote:

Vencimiento:


anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253


anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



26 de agosto de 2019

DISPOSICIÓN N° 6686

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

CERTIFICADO N° 59039**TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000020-19-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
AXITINIB 1 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	657697
AXITINIB 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	657700



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1430
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1





Buenos Aires, 20 DE AGOSTO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 6686

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59039

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: INCOX

Nombre Genérico (IFA/s): AXITINIB

Concentración: 1 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

AXITINIB 1 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 63,25 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 32 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,75 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2,05 mg CUBIERTA 1
TRIA CETINA 0,42 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 1,47 mg CUBIERTA 1
COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,32 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO TARTRAZINA (CI 19140) 0,2 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN (CI 73015) 0,021 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,78 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER CONTENIENDO 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 8 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

7 BLISTERS CON 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

4 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

Presentaciones: 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER AL RESGUARDO DE LA LUZ Y DEL

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

CALOR. NO REQUIERE CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN.

CONSERVAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR ORIGINAL BIEN CERRADO.

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. LA FECHA DE VENCIMIENTO SE ENCUENTRA EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN CADA BLÍSTER. LA FECHA DE VENCIMIENTO ES EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA.

SI OBSERVA ALGÚN CAMBIO EN EL ASPECTO DEL MEDICAMENTO, AÚN ESTANDO EN EL PERÍODO DE VIDA ÚTIL, CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO PARA DETERMINAR SI PUEDE USARLO.

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: L01XE17

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteinquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR avanzado) tras el fallo de un tratamiento sistémico previo.

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 SA	1545/17	LAPRIDA 43, AVELLANEDA, BUENOS AIRES	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE SA	1545/17	LAPRIDA 43, AVELLANEDA, BUENOS AIRES	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE SA	1545/17	LAPRIDA 43, AVELLANEDA, BUENOS AIRES	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: INCOX

Nombre Genérico (IFA/s): AXITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

AXITINIB 5 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 107,43 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 56 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 5,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,32 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,37 mg CUBIERTA 1
COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,56 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN (CI 73015) 0,037 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,74 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 2,57 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO TARTRAZINA (CI 19140) 0,35 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,59 mg CUBIERTA 1

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER CONTENIENDO 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 8 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

7 BLISTERS CON 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

4 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

Presentaciones: 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER AL RESGUARDO DE LA LUZ Y DEL CALOR.

NO REQUIERE CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN.

CONSERVAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR ORIGINAL BIEN CERRADO.

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. LA FECHA DE VENCIMIENTO SE ENCUENTRA EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN CADA BLÍSTER. LA FECHA DE VENCIMIENTO ES EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA.

SI OBSERVA ALGÚN CAMBIO EN EL ASPECTO DEL MEDICAMENTO, AÚN ESTANDO EN EL PERÍODO DE VIDA ÚTIL, CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO PARA DETERMINAR SI PUEDE USARLO.

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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: L01XE17

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteínquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR avanzado) tras el fallo de un tratamiento sistémico previo.

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 SA	1545/17	LAPRIDA 43, AVELLANEDA, BUENOS AIRES	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE SA	1545/17	LAPRIDA 43, AVELLANEDA, BUENOS AIRES	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE SA	1545/17	LAPRIDA 43, AVELLANEDA, BUENOS AIRES	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000020-19-7



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

