



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-105617537-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-105617537-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IDARRUX / AXITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, AXITINIB 1 mg – 5 mg; aprobado por Certificado N° 59.531.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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 Artículo 3° del 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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 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 LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IDARRUX / AXITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, AXITINIB 1 mg – 5 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario 1 mg: IF-2023-82119135-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 5 mg: IF-2023-82119063-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 1 mg: IF-2023-82118955-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 5 mg: IF-2023-82118861-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-82119202-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-82119290-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.531, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2022-105617537-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab



IDARRUX®

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

**IDARRUX®
AXITINIB 1 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía oral**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-105617537- RICHMOND - Rotulo primario 1 mg - Certificado N59.531.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.17 08:44:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.17 08:44:37 -03:00



IDARRUX®

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

**IDARRUX®
AXITINIB 5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía oral**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-105617537- RICHMOND - Rotulo primario 5 mg - Certificado N59.531

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.17 08:44:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.17 08:44:26 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**IDARRUX® 1 mg
AXITINIB 1 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido recubierto de **IDARRUX®** 1 mg contiene:

Axitinib	1,00 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	63,25 mg
Lactosa monohidrato	32,00 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg
Estearato de magnesio	0,75 mg
Hipromelosa 2910/5*	1,296 mg
Polietilenglicol 8000*	0,354 mg
Talco*	1,572 mg
Dióxido de titanio*	0,066 mg
Lactosa monohidrato micronizada*	0,652 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)*	0,060 mg

* se refiere a los componentes del Opadry II rojo

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado y acondicionado primario en:

**LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.
Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

**LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
Laprida N°43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.
Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

**LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
Laprida N°43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires**

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



**Este Medicamento
es Libre de Gluten**

“Fecha de última revisión / / ”



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-105617537- RICHMOND - Rotulo secundario 1 mg - Certificado N59.531.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.17 08:44:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.17 08:44:14 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**IDARRUX® 5 mg
AXITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido recubierto de **IDARRUX® 5 mg** contiene:

Axitinib	5,00 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	316,25 mg
Lactosa monohidrato	160,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg
Estearato de magnesio	3,75 mg
Hipromelosa 2910/5*	6,48 mg
Polietilenglicol 8000*	1,77 mg
Talco*	7,86 mg
Dióxido de titanio*	0,33 mg
Lactosa monohidrato micronizada*	3,26 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)*	0,30 mg

* se refiere a los componentes del Opadry II rojo

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

POSOLÓGÍA

Ver prospecto adjunto

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado y acondicionado primario en:

**LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.
Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

**LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
Laprida N°43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.
Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

**LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
Laprida N°43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires**

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

“Fecha de última revisión / / ”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-105617537- RICHMOND - Rotulo secundario 5 mg - Certificado N59.531

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.17 08:43:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.17 08:43:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

IDARRUX®
AXITINIB 1 mg y 5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de IDARRUX® 1mg contiene:

Axitinib	1,00 mg
Celulosa Microcristalina (Tipo 102)	63,25 mg
Lactosa Monohidrato	32,00 mg
Croscarmelosa Sódica	3,00 mg
Estearato de Magnesio	0,75 mg
Hipromelosa 2910/5*	1,296 mg
Polietilenglicol 8000*	0,354 mg
Talco*	1,572 mg
Dióxido de Titanio*	0,066 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada*	0,652 mg
Óxido de Hierro Rojo (CI 77491)*	0,060 mg

* se refiere a los componentes del Opadry II rojo

Cada comprimido recubierto de IDARRUX® 5 mg contiene:

Axitinib	5,00 mg
Celulosa Microcristalina (Tipo 102)	316,25 mg
Lactosa Monohidrato	160,00 mg
Croscarmelosa Sódica	15,00 mg
Estearato de Magnesio	3,75 mg
Hipromelosa 2910/5*	6,48 mg
Polietilenglicol 8000*	1,77 mg
Talco*	7,86 mg
Dióxido de Titanio*	0,33 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada*	3,26 mg
Óxido de Hierro Rojo (CI 77491)*	0,30 mg

* se refiere a los componentes del Opadry II rojo

ACCIÓN TERAPÉUTICA

IDARRUX® es un agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE17

INDICACIONES

Tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado.

IDARRUX® está indicado en combinación con avelumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

IDARRUX® está indicado en combinación con pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

Tratamiento de segunda línea del carcinoma de células renales avanzado.

IDARRUX® está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado después del fracaso de un tratamiento sistémico previo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

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

Efectos sobre el intervalo QTc

En un estudio aleatorizado, cruzado y de 2 brazos, se administró a sujetos sanos una dosis oral única de axitinib (5 mg) en ausencia y en presencia de 400 mg de ketoconazol durante 7 días. Los resultados de este estudio indicaron que 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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

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_{max} 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.

La media de C_{max} y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de axitinib. 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/h, respectivamente.

Metabolismo y eliminación

La semivida plasmática de axitinib oscila entre 2,5 y 6,1 horas. 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 mayor componente encontrado en heces, contabilizado como 12% de la dosis, fue axitinib inalterado. 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.

Los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido muestran menos potencia in vitro, aproximadamente de 400 a 8.000 veces, respectivamente, frente a VEGFR-2 comparado con axitinib.

Interacciones medicamentosas

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4/5. Además, la solubilidad acuosa de axitinib depende del pH, un pH más alto deriva en una menor solubilidad.

Los estudios *in vitro* demostraron que axitinib tiene el potencial de inhibir CYP1A2 y CYP2C8. Sin embargo, la administración conjunta de axitinib con paclitaxel, un sustrato de CYP2C8, no aumentó las concentraciones plasmáticas de paclitaxel en los pacientes.

Los estudios *in vitro* indicaron que axitinib no inhibe el CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ni UGT1A1 a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos indicaron que axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5.

Axitinib es un inhibidor de la bomba de expulsión glucoproteína P (gpP) *in vitro*. Sin embargo, no se espera que axitinib inhiba la gpP a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional (a partir de la función renal preexistente) en voluntarios sanos y pacientes, incluidos con insuficiencia renal grave, ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 29 \text{ ml/min}$), con insuficiencia renal moderada, ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 59 \text{ ml/min}$), y con insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 89 \text{ ml/min}$). La insuficiencia renal leve a grave no afectó significativamente la farmacocinética de axitinib.

Otros factores intrínsecos

Los análisis de farmacocinética poblacional indican que la edad, el sexo, la raza, el peso corporal, el área de superficie corporal, el genotipo de UGT1A1 o el genotipo de CYP2C19 no producen efectos de relevancia clínica sobre la depuración de axitinib.

Axitinib en combinación con avelumab

Cuando se administró axitinib 5 mg en combinación con avelumab 10 mg/kg, las respectivas exposiciones de axitinib y avelumab fueron comparables con las de los medicamentos administrados como monoterapia. No hubo evidencia que sugiriera un cambio clínicamente relevante en la depuración de avelumab con el tiempo en pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

Axitinib en combinación con pembrolizumab

Cuando se administró axitinib 5 mg en combinación con pembrolizumab 200 mg, las exposiciones respectivas de axitinib y pembrolizumab fueron comparables con las de los medicamentos administrados como monoterapia.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado

La dosis de axitinib recomendada es de 5 mg por vía oral, dos veces al día (con 12 horas de diferencia), con o sin alimentos, en combinación con avelumab 800 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o un grado inaceptable de toxicidad. Cuando se usa axitinib en combinación con avelumab, se puede considerar aumentar la dosis inicial de axitinib de 5 mg cada dos semanas o más. Se recomienda consultar la información de prescripción completa para conocer la dosis recomendada de avelumab.

La dosis de axitinib recomendada es de 5 mg por vía oral, dos veces al día (con 12 horas de diferencia), con o sin alimentos, en combinación con pembrolizumab 200 mg administrado cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o un grado inaceptable de toxicidad. Cuando axitinib se usa en combinación con pembrolizumab, se puede considerar un aumento de la dosis inicial de axitinib de 5 mg cada seis semanas o más. Se recomienda consultar la información de prescripción completa para conocer la dosis recomendada de pembrolizumab.

Tratamiento de segunda línea del carcinoma de células renales avanzado

Cuando axitinib se usa como monoterapia, la dosis oral inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Administrar las dosis de axitinib con aproximadamente 12 horas de diferencia, con o sin alimentos.

Instrucciones importantes de administración

Se debe indicar a los pacientes que traguen los comprimidos de axitinib enteros, con un vaso lleno de agua. Si el paciente vomita u olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita ha de tomarse en el momento habitual.

El pomelo y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib, por lo que debe evitarse el consumo.

Ajustes de dosis

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

Durante el transcurso del tratamiento, se puede aumentar la dosis en los pacientes que sean normotensos, no reciban medicación antihipertensiva y toleren IDARRUX® durante al menos dos semanas consecutivas sin presentar reacciones adversas de grado >2 (según los criterios comunes de toxicidad para acontecimientos adversos). Cuando se recomienda un aumento de la dosis de 5 mg dos veces al día, la dosis de IDARRUX® puede aumentarse a 7 mg dos veces al día y luego a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios.

Durante el transcurso del tratamiento, es posible que deba interrumpirse temporal o permanentemente y/o reducir la dosis para tratar algunas reacciones adversas al medicamento. Si se requiere una reducción de la dosis de 5 mg dos veces al día, la dosis recomendada es de 3 mg dos veces al día. Si es preciso hacer una reducción adicional, la dosis recomendada es de 2 mg dos veces al día.

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4/5

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 optar por un medicamento concomitante alternativo con un potencial mínimo o nulo de inhibición del CYP3A4/5. Si bien no se ha estudiado la modificación posológica de IDARRUX® en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de IDARRUX® aproximadamente a la mitad, ya que se prevé que esta reducción de dosis ajustará el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (ABC) de axitinib al rango observado sin inhibidores. Las dosis posteriores se pueden aumentar o disminuir en función de la seguridad y la tolerabilidad de cada paciente. Si se interrumpe la administración conjunta del inhibidor potente, debe regresarse (después de 3 a 5 semividas del inhibidor) a la dosis de IDARRUX® utilizada antes de administrar el inhibidor potente del CYP3A4/5.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis 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 la mitad. Las dosis posteriores se pueden aumentar o disminuir en función de la seguridad y la tolerabilidad de cada paciente. No se ha estudiado axitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en esta población.

Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con axitinib en combinación con avelumab:

- Si los valores de ALT o AST son ≥ 3 veces el límite superior de lo normal (LSN) pero < 5 veces el LSN o si la bilirrubina total es $\geq 1,5$ veces el LSN pero < 3 veces el LSN, se debe suspender la administración de axitinib y avelumab hasta que estas reacciones adversas se recuperen a un grado 0-1. Si persiste (más de 5 días), debe considerarse el tratamiento con corticoesteroides (dosis inicial de 0,5 a 1 mg/kg/día) prednisona o equivalente y, posteriormente, realizar una reducción gradual. Después de que los valores se hayan recuperado, se puede analizar la reexposición

a un solo fármaco o la reexposición secuencial a ambos medicamentos. Si se administra axitinib nuevamente, puede ser conveniente una reducción de la dosis según las pautas recomendadas para la modificación de la dosis.

- Si los valores de ALT o AST son ≥ 5 veces el LSN o > 3 veces el LSN y se manifiestan junto con una bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN o una bilirrubina total ≥ 3 veces el LSN, se deberá interrumpir permanentemente la administración de axitinib y avelumab y considerar un tratamiento con corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día prednisona o equivalente y una posterior disminución).

Se recomienda consultar las modificaciones de dosis adicionales para avelumab en la información de prescripción completa.

En pacientes tratados con axitinib en combinación con pembrolizumab:

- Si los valores de ALT o AST son ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN y no se manifiesta junto con una bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN, se deberá suspender la administración de axitinib y pembrolizumab hasta que estas reacciones adversas sean de grado 0-1. Se debe considerar el tratamiento con corticoesteroides. Después de que los valores se hayan recuperado, se puede analizar la reexposición a un solo fármaco o la reexposición secuencial a ambos medicamentos. Si se administra axitinib nuevamente, puede ser conveniente una reducción de la dosis según las pautas recomendadas para la modificación de la dosis.
- Si los valores de ALT o AST son ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, interrumpir permanentemente el uso de axitinib y pembrolizumab, y considerar un tratamiento con corticoesteroides.

Se recomienda consultar las modificaciones de dosis adicionales para pembrolizumab en la información de prescripción completa.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a axitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se deben monitorear los eventos de seguridad específicos antes del inicio del tratamiento y de forma periódica a lo largo del tratamiento con axitinib, tal y como se describe a continuación.

Hipertensión y crisis hipertensivas

En estudios clínicos con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó de forma muy frecuente hipertensión.

En un estudio clínico controlado, la mediana del tiempo de inicio de la hipertensión (tensión arterial sistólica > 150 mm Hg o tensión arterial diastólica > 100 mm Hg) estuvo dentro del primer mes tras el comienzo del tratamiento con axitinib, y los incrementos en la tensión arterial fueron observados a los 4 días de la administración de axitinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con axitinib. Se debe monitorear a los pacientes en cuanto a la hipertensión y tratarlos tal y como sea necesario con una terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos antihipertensivos, la dosis de axitinib debe reducirse. En el caso de pacientes que desarrollen hipertensión grave, se ha de interrumpir axitinib temporalmente y reiniciar a una dosis inferior una vez que el paciente está normotenso. Si se interrumpe axitinib, a los pacientes que reciban medicamentos antihipertensivos se les debe monitorear por la posible hipotensión.

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 tromboembólicos arteriales

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y oclusión de las arterias retinianas), en algunos casos, mortales.

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 tromboembólico o arterial en los 12 meses previos al tratamiento.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y oclusión/trombosis retinal venosa), en algunos casos, mortales.

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

Hemorragia

En los estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con CCR con axitinib se han notificado acontecimientos hemorrágicos.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes con muestras de metástasis cerebrales sin tratar o con hemorragia gastrointestinal activa reciente, y no debe utilizarse en esos pacientes. Si el sangrado requiere intervención médica, interrumpir temporalmente la dosis de axitinib.

Insuficiencia cardíaca

En estudios clínicos con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca.

Se deben monitorear los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca de forma periódica a lo largo del tratamiento con axitinib. El tratamiento de los acontecimientos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción permanente de axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal y fistulas.

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

Disfunción tiroidea

En estudios clínicos con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron eventos de hipotiroidismo y, en menor extensión, de hipertiroidismo.

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

Riesgo de alteración en la cicatrización de heridas

Se puede producir una alteración en la cicatrización de heridas en pacientes que reciben medicamentos que inhiben la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular. Por lo tanto, axitinib puede afectar negativamente la cicatrización de heridas.

Se debe suspender el tratamiento con axitinib durante al menos 2 días antes de una cirugía programada. No administrar durante al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta que la herida cicatrice adecuadamente. No se ha

establecido la seguridad de la reanudación de axitinib una vez resueltas las complicaciones de cicatrización de heridas.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)

En estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con CCR con axitinib, se notificaron acontecimientos de PRES.

El PRES es un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede presentarse 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 para el tratamiento de pacientes con CCR con axitinib, se notificó proteinuria, incluyendo de severidad Grado 3.

Se recomienda monitorear 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.

Hepatotoxicidad

Axitinib como monoterapia

En estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con CCR con axitinib, se notificaron casos con elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT), con acontecimientos de grado 3-4. Cuando se usa como monoterapia, es necesario controlar los valores de ALT, aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con axitinib y luego continuar el control periódicamente.

Axitinib en combinación con avelumab o pembrolizumab

Puede causar hepatotoxicidad con más frecuencia a la esperada de aumentos de ALT y AST de grado 3 y 4. Se deberá considerar un control más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación con el uso de los medicamentos como monoterapia.

Suspender la administración de axitinib y avelumab en caso de hepatotoxicidad moderada (grado 2) e interrumpir permanentemente la combinación en caso de hepatotoxicidad grave o potencialmente mortal (grado 3 o 4). Administrar corticoesteroides cuando sea necesario.

En el caso de que se observen aumentos en las enzimas hepáticas, interrumpir el uso de axitinib y pembrolizumab y considerar la administración de corticoesteroides de ser necesario.

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos la exposición sistémica a axitinib fue 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).

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no se debe utilizar en esta población.

Episodios cardiovasculares graves

Axitinib en combinación con avelumab puede causar acontecimientos cardiovasculares graves y mortales. Se recomienda realizar evaluaciones iniciales y periódicas de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Se deberán supervisar los signos y síntomas de acontecimientos cardiovasculares y optimizar el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares, como la hipertensión, la diabetes o la dislipidemia. Si ocurren acontecimientos cardiovasculares de grado 3-4, interrumpir el tratamiento con axitinib.

En estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con CCR con axitinib junto con avelumab, se informaron episodios cardiovasculares graves. Algunos de estos acontecimientos fueron: muerte a causa de acontecimientos cardíacos, infarto de miocardio de grado 3-4 e insuficiencia cardíaca congestiva de grado 3-4.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de axitinib en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales, 34 % tratados con axitinib tenían ≥ 65 años de edad. Aunque no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas personas de edad avanzada, no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia de axitinib entre pacientes de ≥ 65 años de edad y menores. De los pacientes asignados al azar a axitinib 5 mg dos veces al día en combinación con avelumab 10 mg/kg en un estudio, el 38 % tenía 65 años o más y el 8 % tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. De los pacientes asignados al azar a axitinib 5 mg dos veces al día en combinación con pembrolizumab 200 mg en un estudio, el 40 % tenía 65 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

En un estudio sobre la insuficiencia hepática en comparación con individuos con función hepática normal, la exposición sistémica después de una dosis única de axitinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve inicial (clase A de Child-Pugh) y mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial (clase B de Child-Pugh).

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra axitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se recomienda disminuir la dosis inicial cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio sobre insuficiencia renal específico para axitinib. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observaron diferencias significativas en la depuración de axitinib en pacientes con insuficiencia renal preexistente de leve a grave ($15 \text{ ml/min} \leq$ depuración de creatinina $[\text{CL}_{\text{cr}}] < 89 \text{ ml/min}$). No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal preexistente de leve a grave. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ($\text{CL}_{\text{cr}} < 15 \text{ ml/min}$).

Interacciones medicamentosas

Inhibidores del CYP3A4/5

La administración conjunta de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4/5, aumentó la exposición plasmática de axitinib en voluntarios sanos. Debe evitarse la administración conjunta de axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5. El pomelo y el jugo de pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib, por lo que debe evitarse el consumo. Se recomienda optar por medicamentos concomitantes alternativos cuyo potencial de inhibición de CYP3A4/5 sea mínimo o nulo. Si debe administrarse en forma simultánea un inhibidor potente del CYP3A4/5, deberá reducirse la dosis de axitinib.

Inductores del CYP3A4/5

La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4/5, redujo la exposición plasmática de axitinib en voluntarios sanos. Debe evitarse la administración conjunta de axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (p. ej., rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital y hierba de San Juan). Se recomienda seleccionar medicamentos concomitantes cuyo potencial de inducción del CYP3A4/5 sea mínimo o nulo. Los inductores moderados del CYP3A4/5 (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina) también pueden reducir la exposición plasmática de axitinib y deben evitarse en la medida de lo posible.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con axitinib.

Axitinib no fue mutagénico en un estudio de mutación inversa bacteriana (Ames) in vitro ni fue clastogénico en el estudio de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro. Axitinib fue genotóxico en el estudio de micronúcleos de médula ósea de ratón in vivo.

Axitinib tiene el potencial de afectar la función reproductora y la fertilidad en humanos. En estudios de toxicología de dosis repetidas, se realizaron observaciones en el aparato reproductor masculino en los testículos/epidídimo (disminución del peso de los órganos, atrofia o degeneración, disminución del número de células germinales, hipospermia o anomalías en la forma del esperma, reducción de la densidad y el recuento de espermatozoides) a ≥ 15 mg/kg/dosis por vía oral dos veces al día en ratones (aproximadamente 7 veces la exposición sistémica [ABC] en pacientes con la dosis inicial recomendada) y $\geq 1,5$ mg/kg/dosis por vía oral dos veces al día en perros (aproximadamente 0,1 veces el ABC en pacientes a la dosis inicial recomendada). Algunas de las observaciones en el aparato reproductor femenino en ratones y perros fueron signos de madurez sexual tardía, cuerpo lúteo reducido o ausente, peso uterino disminuido y atrofia uterina a ≥ 5 mg/kg/dosis (aproximadamente 1,5 o 0,3 veces el ABC en pacientes con la dosis inicial recomendada en comparación con ratones y perros, respectivamente).

En un estudio de fertilidad en ratones, axitinib no afectó la tasa de apareamiento o fertilidad cuando se administró por vía oral dos veces al día en machos en cualquier dosis evaluada de hasta 50 mg/kg/dosis después de al menos 70 días de administración (aproximadamente 57 veces el ABC en pacientes en la dosis inicial recomendada). En ratones hembra, se observó una reducción de la fertilidad y viabilidad embrionaria en todas las dosis evaluadas (≥ 15 mg/kg/dosis administrada por vía oral dos veces al día) después de al menos 15 días de tratamiento con axitinib (aproximadamente 10 veces el ABC en pacientes con la dosis inicial recomendada).

Toxicidad embrionaria

Según su mecanismo de acción y los hallazgos en estudios en animales, axitinib puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. No se dispone de datos en humanos para informar el riesgo asociado con el fármaco. En estudios de toxicidad para el desarrollo en ratones, axitinib fue teratogénico, embriotóxico y fetotóxico en exposiciones maternas inferiores a las exposiciones humanas a la dosis clínica recomendada. Advertir a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el riesgo potencial para el feto y aconsejarles que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con axitinib y la semana posterior a la última dosis. Indicar a los hombres que se encuentren en pareja

con mujeres capaces de concebir que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con axitinib y la semana posterior a la última dosis. Cuando axitinib se usa en combinación con avelumab o pembrolizumab, consultar la información de prescripción completa de avelumab o pembrolizumab para obtener información sobre el embarazo y la anticoncepción.

Hallazgos de toxicidad en crías de animales

Se observó toxicidad en huesos y dientes de ratones y perros jóvenes a los que se les administró axitinib oral dos veces al día durante 1 mes o más. Los efectos en los huesos consistieron en placas de crecimiento engrosadas en ratones y perros. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en crecimiento (incluidas caries dentales, oclusión dental defectuosa y dientes rotos o ausentes) en ratones a los que se les administró axitinib oral dos veces al día. No se han evaluado en crías de animales otras toxicidades que pudieran ser motivo de preocupación en pacientes pediátricos.

Embarazo

Según los resultados obtenidos en estudios con animales sobre el mecanismo de acción de axitinib, este fármaco puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. No se dispone de datos en humanos para informar el riesgo asociado con el fármaco. En estudios de toxicidad para el desarrollo, axitinib fue teratogénico, embriotóxico y fetotóxico en ratones con exposiciones inferiores a las utilizadas en seres humanos a la dosis inicial recomendada. Advertir a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo subyacente de que se produzcan anomalías congénitas significativas y abortos espontáneos en la población mencionada.

Cuando axitinib se usa en combinación con avelumab o pembrolizumab, consultar la información de prescripción completa de avelumab o pembrolizumab para obtener información sobre el embarazo.

Datos sobre animales

La administración oral de axitinib dos veces al día en ratones hembra antes del apareamiento y durante la primera semana de preñez provocó un aumento en la pérdida embrionaria posterior a la implantación en todas las dosis probadas (≥ 15 mg/kg/dosis, aproximadamente 10 veces la exposición sistémica [ABC] en pacientes a la dosis inicial recomendada). En un estudio de toxicidad para el desarrollo embrionofetal, se administró a ratones hembra preñadas dosis orales de 0,15; 0,5 y 1,5 mg/kg/dosis de axitinib dos veces al día durante el período de organogénesis. Las toxicidades embrionofetales observadas en ausencia de toxicidad materna incluyeron deformidades (paladar hendido) a 1,5 mg/kg/dosis (aproximadamente 0,5 veces el ABC en pacientes con la dosis inicial

recomendada) y variación en la osificación esquelética a $\geq 0,5$ mg/kg/dosis (alrededor de 0,15 veces el ABC en pacientes con la dosis inicial recomendada).

Lactancia

No hay información sobre la presencia de axitinib en la leche materna, o sus efectos sobre el niño lactante o sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de axitinib en un niño amamantado, se debe aconsejar a las mujeres lactantes que no amamenten durante el tratamiento ni las 2 semanas posteriores a la dosis final.

Cuando axitinib se usa en combinación con avelumab o pembrolizumab, consultar la información de prescripción completa de avelumab o pembrolizumab para obtener información sobre la lactancia.

Mujeres y varones con capacidad reproductiva

Según los datos obtenidos en estudios en animales, axitinib puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres. Cuando axitinib se usa en combinación con avelumab o pembrolizumab, consultar la información de prescripción completa de avelumab o pembrolizumab para obtener información sobre métodos anticonceptivos.

Pruebas de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con axitinib, deberá confirmarse que las mujeres con capacidad reproductiva no estén embarazadas.

Anticoncepción

Mujeres

Advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con axitinib y durante la semana posterior a la última dosis.

Hombres

A partir de los resultados de los estudios en animales, deberá recomendarse a los hombres que se encuentren en pareja con mujeres capaces de concebir que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con axitinib y la semana posterior a la última dosis.

Fertilidad

Mujeres y hombres

Según los hallazgos en animales, axitinib puede afectar la fertilidad en mujeres y hombres con capacidad reproductiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Lactosa

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

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas de mayor relevancia:

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

Tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado

Axitinib en combinación con avelumab

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 20\%$) en el tratamiento con axitinib en combinación con avelumab fueron diarrea, hipertensión, fatiga, dolor musculo esquelético, apetito disminuido, náuseas, mucositis, disfonía, eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), hipotiroidismo, erupción cutánea, hepatotoxicidad, tos, disnea, dolor abdominal y cefalea.

En la tabla 1, se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con axitinib en combinación con avelumab.

Tabla 1: Reacciones adversas ($\geq 20\%$) notificadas en pacientes que recibieron axitinib en combinación con avelumab.

Reacciones adversas	Axitinib más avelumab	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ¹	62	8
Náuseas	34	1,4
Mucositis ²	34	2,8
Hepatotoxicidad ³	24	9
Dolor abdominal ⁴	22	1,4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ⁵	53	6
Trastornos vasculares		
Hipertensión ⁶	50	26
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ⁷	40	3,2
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		
Eritrodisestesia palmoplantar	33	6
Erupción ⁸	25	0,9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disfonía	31	0,5
Disnea ⁹	23	3,0
Tos	23	0,2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	26	2,1
Trastornos relacionados con el sistema endocrino		
Hipotiroidismo	25	0,2
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	21	0,2

La toxicidad se clasificó según los criterios de terminología común para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. Versión 4.03 (NCI CTCAE v4).

¹ “Diarrea” es un término compuesto que incluye diarrea, colitis autoinmunitaria y colitis.

² “Mucositis” es un término compuesto que incluye inflamación de la mucosa y estomatitis.

³ “Hepatotoxicidad” es un término compuesto que incluye aumento de ALT, aumento de AST, hepatitis autoinmunitaria, bilirrubina conjugada, aumento de bilirrubina conjugada, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por fármacos, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis fulminante, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis inmunitaria, aumento de los valores de análisis de función hepática, trastorno hepático, daño hepático y aumento de las transaminasas.

⁴ “Dolor abdominal” es un término compuesto que incluye dolor abdominal, dolor en fosa lumbar, dolor en la parte superior del abdomen y dolor en la parte inferior del abdomen.

⁵ “Fatiga” es un término compuesto que incluye fatiga y astenia.

⁶ “Hipertensión” es un término compuesto que incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

⁷ “Dolor musculoesquelético” es un término compuesto que incluye dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor de espalda, dolor óseo, malestar musculoesquelético, dolor de cuello, dolor de columna y dolor en las extremidades.

⁸ “Erupción” es un término compuesto que incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular y erupción pustular.

⁹ “Disnea” es un término compuesto que incluye disnea, disnea de esfuerzo y disnea en reposo.

Otras reacciones adversas de relevancia clínica que ocurrieron en menos del 20 % de los pacientes tratados incluyeron: artralgia, disminución de peso y escalofríos.

Los pacientes recibieron un antihistamínico y paracetamol antes de cada infusión. Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión (grado 3: 1,6 %; ninguno de grado 4) de pacientes tratados con axitinib en combinación con avelumab.

En la tabla 2, se resumen las anomalías de laboratorio seleccionadas que ocurrieron en ≥ 20 % de los pacientes tratados con axitinib en combinación con avelumab.

Tabla 2: Anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde el inicio y ocurrieron en ≥ 20 % de los pacientes que recibieron axitinib en combinación con avelumab.

Anomalía de laboratorio	Axitinib más avelumab	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Química		
Aumento de los triglicéridos en sangre	71	13
Aumento de la creatinina en sangre	62	2,3
Aumento del colesterol en sangre	57	1,9
Aumento de la alanina aminotransferasa	50	9
Aumento de la aspartato aminotransferasa	47	7
Disminución de sodio en sangre	38	9
Aumento de la lipasa	37	14
Aumento de potasio en sangre	35	3,0
Aumento de la bilirrubina en sangre	21	1,4
Hematología		
Disminución en el recuento de plaquetas	27	0,7
Disminución de la hemoglobina	21	2,1

Axitinib en combinación con pembrolizumab

No se incluyeron en el estudio pacientes con afecciones médicas que requerían corticoesteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores ni pacientes que tenían antecedentes de enfermedades autoinmunitarias graves que no fueran diabetes tipo 1, vitiligo, síndrome de Sjogren e hipotiroidismo estable con reemplazo hormonal.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 3,3 % de los pacientes que recibieron axitinib en combinación con pembrolizumab. Estas incluyeron 3 casos de paro cardíaco, 2 casos de embolia pulmonar y 1 caso de insuficiencia cardíaca, muerte por causa desconocida, miastenia grave, miocarditis, gangrena de Fournier, mieloma de células plasmáticas, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria.

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 40 % de los pacientes que recibieron axitinib en combinación con pembrolizumab. Las reacciones adversas graves en ≥ 1 % de los pacientes que recibieron axitinib en combinación con pembrolizumab incluyeron hepatotoxicidad (7 %), diarrea (4,2 %), lesión renal aguda (2,3 %), deshidratación (1 %) y neumonitis (1 %).

Se interrumpió permanentemente la administración de axitinib o pembrolizumab a causa de una reacción adversa en el 31 % de los pacientes; 13 % solo pembrolizumab, 13 % solo axitinib y 8 % ambos medicamentos. La reacción adversa más frecuente (>1 %) que provocó la interrupción permanente de axitinib, pembrolizumab o la combinación de ambos fue hepatotoxicidad (13 %), diarrea/colitis (1,9 %), lesión renal aguda (1,6 %) y accidente cerebrovascular (1,2 %).

En el 76 % de los pacientes que recibieron pembrolizumab en combinación con axitinib ocurrieron interrupciones o reducciones de la dosis debido a una reacción adversa, excluidas las interrupciones temporales de las infusiones de pembrolizumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión. Esto incluye la interrupción de pembrolizumab en 50 % de los pacientes. Axitinib se interrumpió en el 64 % de los pacientes y se redujo la dosis en el 22 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) que derivaron en la interrupción o reducción de axitinib fueron hepatotoxicidad (21 %), diarrea (19 %) e hipertensión (18 %) y las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) que provocaron la interrupción de pembrolizumab fueron hepatotoxicidad (14 %) y diarrea (11 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) en pacientes que recibieron axitinib y pembrolizumab fueron diarrea, fatiga/astenia, hipertensión, hipotiroidismo, disminución del apetito, hepatotoxicidad, eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, estomatitis/inflamación de la mucosa, disfonía, erupción cutánea, tos, y estreñimiento.

El 27 % de los pacientes tratados con axitinib en combinación con pembrolizumab recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a ≥ 40 mg al día para una reacción adversa inmunitaria.

En las tablas 3 y 4, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, que ocurrieron en por lo menos 20 % de los pacientes tratados con axitinib y pembrolizumab.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 20 % de los pacientes tratados con axitinib y pembrolizumab

Reacciones adversas	Axitinib más pembrolizumab	
	Todos los grados* %	Grados 3-4 %
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea†	56	11
Náuseas	28	0,9
Estreñimiento	21	0
General		
Fatiga/astenia	52	5
Vascular		
Hipertensión‡	48	24
Hepatobiliar		
Hepatotoxicidad§	39	20
Endocrino		
Hipotiroidismo	35	0,2
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	30	2,8
Piel y tejido subcutáneo		
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	28	5
Estomatitis/inflamación de la mucosa	27	1,6
Sarpullido¶	25	1,4
Respiratorio, torácico y mediastínico		
Disfonía	25	0,2
Tos	21	0,2

* Clasificado según NCI CTCAE v4.03

† Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, enteritis, enterocolitis hemorrágica.

‡ Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, crisis hipertensiva, hipertensión lábil.

§ Incluye aumento de ALT, aumento de AST, hepatitis autoinmunitaria, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por fármacos, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis fulminante, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis inmunitaria, aumento de los valores de los análisis hepáticos, daño hepático, transaminasas elevadas.

¶ Incluye erupción, eritema vespertilio, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, erupción genital, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis seborreica, pigmentación de la piel, exfoliación de la piel, erupción perineal.

Tabla 4: Anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio y que ocurrieron en ≥ 20 % de los pacientes que recibieron axitinib con pembrolizumab.

Análisis de laboratorio*	Axitinib más pembrolizumab	
	Todos los grados† %	Grado 3-4 %
Química		
Hiperglucemia	62	9
Aumento de ALT	60	20
Aumento de AST	57	13
Aumento de creatinina	43	4,3
Hiponatremia	35	8
Hiperpotasemia	34	6
Hipoalbuminemia	32	0,5
Hipercalcemia	27	0,7
Hipofosfatemia	26	6
Aumento de la fosfatasa alcalina	26	1,7
Hipocalcemia‡	22	0,2
Aumento de la bilirrubina en sangre	22	2,1
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado§	22	1,2
Hematología		
Linfopenia	33	11
Anemia	29	2,1
Trombocitopenia	27	1,4

* La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que contaban con una medición de laboratorio inicial y al menos una medición durante el estudio: pembrolizumab/axitinib.

† Clasificado según NCI CTCAE v4.03

‡ Corregida en función de la albúmina

§ También se notificó que dos pacientes con un aumento prolongado de grado 3 del tiempo de tromboplastina parcial activado tuvieron una reacción adversa de hepatotoxicidad.

Tratamiento de segunda línea del carcinoma de células renales avanzado

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) observadas después del tratamiento con axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (mano-pie), disminución de peso, vómitos, astenia y estreñimiento.

En la tabla 5, se presentan las reacciones adversas notificadas en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron axitinib.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron axitinib.

Reacción adversa ^a	Axitinib	
	Todos los grados ^b	Grado 3/4
	%	%
Diarrea	55	11
Hipertensión	40	16
Fatiga	39	11
Disminución del apetito	34	5
Náuseas	32	3
Disfonía	31	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	27	5
Pérdida de peso	25	2
Vómitos	24	3
Astenia	21	5
Estreñimiento	20	1
Hipotiroidismo	19	<1
Tos	15	1
Inflamación de la mucosa	15	1
Artralgia	15	2
Estomatitis	15	1
Disnea	15	3
Dolor abdominal	14	2
Cefalea	14	1
Dolor en una extremidad	13	1
Sarpullido	13	<1
Proteinuria	11	3
Disgeusia	11	0
Piel seca	10	0
Dispepsia	10	0
Prurito	7	0
Alopecia	4	0
Eritema	2	0

^a Los porcentajes corresponden a acontecimientos que surgieron durante el tratamiento y debido a cualquier causa.

^b Criterios de terminología común para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, versión 3.0.

Las reacciones adversas seleccionadas (todos los grados) informadas en <10 % de los pacientes tratados con axitinib incluyeron mareos (9 %), dolor en la parte superior del abdomen (8 %), mialgia (7 %), deshidratación (6 %), epistaxis (6 %), anemia (4 %), hemorroides (4 %), hematuria (3 %), acúfenos (3 %), aumento de lipasa (3 %), glositis (3 %), embolia pulmonar (2 %), hemorragia rectal (2 %),

hemoptisis (2 %), trombosis venosa profunda (1 %), oclusión/trombosis venosa retiniana (1 %), policitemia (1 %) y accidente isquémico transitorio (1 %). En la tabla 6, se presentan las anomalías de laboratorio notificadas con más frecuencia en >10 % de los pacientes que recibieron axitinib.

Tabla 6: Anomalías de laboratorio que ocurrieron en ≥10 % de los pacientes que recibieron axitinib.

Anomalía de laboratorio	Axitinib	
	Todos los grados ^a	Grado 3/4
	%	%
Hematología		
Disminución de la hemoglobina	35	<1
Disminución de linfocitos (recuento absoluto)	33	3
Disminución de plaquetas	15	<1
Disminución de glóbulos blancos	11	0
Química		
Aumento de creatinina	55	0
Disminución de bicarbonato	44	<1
Hipocalcemia	39	1
Aumento de ALP	30	1
Hiper glucemia	28	2
Aumento de la lipasa	27	5
Aumento de amilasa	25	2
Aumento de ALT	22	<1
Aumento de AST	20	<1
Hipematremia	17	1
Hipoalbuminemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	3
Hipoglucemia	11	<1
Hiponatremia	13	4
Hipofosfatemia	13	2

^a Criterios de terminología común para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, versión 3.0 ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa

Las anomalías de laboratorio seleccionadas (todos los grados) que se informaron en <10 % de los pacientes tratados con axitinib incluyeron aumento de la hemoglobina (por encima del límite superior de lo normal) e hipercalcemia.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de axitinib. Debido a que los informes sobre estas reacciones son voluntarios y provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia ni establecer una relación de causalidad entre ellas y la exposición al fármaco de manera eficaz.

Trastornos vasculares: disecciones, ruptura y aneurismas arteriales (incluida la aorta).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de axitinib.

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, un paciente recibió de forma inadvertida una dosis de 20 mg dos veces al día durante 4 días y experimentó mareo (grado 1).

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

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 PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

IDARRUX® 1 mg

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

IDARRUX® 5 mg

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

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

Advertencia de uso: Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N°

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaboración y acondicionamiento primario en:
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
Laprida N° 43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires.

LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

Acondicionamiento secundario en:
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
Laprida N° 43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires.

LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía SRL
Virgilio N° 844/56, CABA

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con
Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo
farmacovigilancia@richmondlab.com

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

“Fecha de la última revisión / / ”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-105617537- RICHMOND - prospecto- Certificado N59.531

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.17 08:44:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.17 08:44:48 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**IDARRUX®
AXITINIB 1 mg y 5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de IDARRUX® 1 mg contiene:

Axitinib	1,00 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	63,25 mg
Lactosa monohidrato	32,00 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg
Estearato de magnesio	0,75 mg
Hipromelosa 2910/5*	1,296 mg
Polietilenglicol 8000*	0,354 mg
Talco*	1,572 mg
Dióxido de titanio*	0,066 mg
Lactosa monohidrato micronizada*	0,652 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)*	0,060 mg

* se refiere a los componentes del Opadry II rojo

Cada comprimido recubierto de IDARRUX® 5 mg contiene:

Axitinib	5,00 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	316,25 mg
Lactosa monohidrato	160,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg
Estearato de magnesio	3,75 mg
Hipromelosa 2910/5*	6,48 mg
Polietilenglicol 8000*	1,77 mg
Talco*	7,86 mg
Dióxido de titanio*	0,33 mg
Lactosa monohidrato micronizada*	3,26 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)*	0,30 mg

* se refiere a los componentes del Opadry II rojo

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.

Información importante: si su médico le receta IDARRUX® en combinación con avelumab o pembrolizumab, lea también la guía del medicamento para avelumab o pembrolizumab.

1. ¿Qué es IDARRUX® y para que se utiliza?

IDARRUX® Se usa para tratar el cáncer de riñón que se ha diseminado o que no se puede extirpar mediante cirugía (carcinoma de células renales avanzado):

Como tratamiento de primera línea:

- en combinación con avelumab o pembrolizumab

Como tratamiento de segunda línea:

- como monoterapia después del fracaso de otro tratamiento farmacológico previo

Se desconoce la seguridad y eficacia de IDARRUX® en niños.

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

2. ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar IDARRUX®?

No utilice IDARRUX® si:

- tiene presión arterial alta.
- tiene problemas de tiroides.
- tiene problemas en el hígado.
- tiene antecedentes de coágulos de sangre en las venas o arterias (tipos de vasos sanguíneos), incluidos derrames cerebrales, ataques cardíacos o cambios en la visión.
- tiene problemas de sangrado
- tiene antecedentes de problemas cardíacos, incluida la insuficiencia cardíaca.
- tiene una herida sin cicatrizar
- tiene una cirugía programada o se ha sometido a una cirugía

recientemente. Debe suspender la administración de IDARRUX® durante al menos 2 días antes de la cirugía planificada. Consulte a su médico cómo proceder.

Las mujeres deberán informar lo siguiente a su médico:

- si están embarazadas o buscando quedar embarazadas. Tomar IDARRUX® durante el embarazo puede dañar al bebé en gestación. No debe quedar embarazada durante el tratamiento con IDARRUX®.
- si pueden quedar embarazadas. Debe hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con IDARRUX®. Use un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y la semana posterior a la última dosis de IDARRUX®. Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos que puede usar para prevenir el embarazo durante este tiempo.
- si están amamantando o planean amamantar. No se sabe si IDARRUX® pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento ni durante las 2 semanas posteriores a la última dosis de IDARRUX®.

Para los hombres en pareja con mujeres que puedan quedar embarazadas:

- use un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y la semana posterior a la última dosis de IDARRUX®.
- si su pareja queda embarazada durante su tratamiento con IDARRUX®, informe a su médico de inmediato.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y los medicamentos, vitaminas y suplementos herbales que se compran sin receta. IDARRUX® y otros medicamentos pueden interactuar entre sí y causar efectos secundarios graves.

Hable con su médico antes de comenzar a tomar cualquier medicamento nuevo. Sepa qué medicamentos toma. Conserve una lista de los medicamentos que toma para mostrarle a su médico o farmacéutico antes de comenzar un medicamento nuevo.

Toma de IDARRUX® con alimentos y bebidas

No tome este medicamento con pomelo o jugo de pomelo, ya que puede hacer que aumente la concentración de IDARRUX® en sangre y de esta manera aumentar los efectos adversos.

Conducción y uso de máquinas

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

IDARRUX® contiene lactosa

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

3. ¿Cómo debo tomar IDARRUX®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltele nuevamente. Su médico le indicará la cantidad que debe tomar de IDARRUX® y cuándo hacerlo.

Trague los comprimidos enteros de IDARRUX® con un poco de agua, con o sin comida.

La dosis recomendada es 5 mg dos veces al día con aproximadamente 12 horas de diferencia. Posteriormente su médico puede aumentar o disminuir su dosis dependiendo de cómo tolere el tratamiento con IDARRUX®.

Su médico debe controlar su presión arterial periódicamente durante el tratamiento con IDARRUX®.

Si vomita mientras está tomando IDARRUX®

Si vomita, no debe tomar una dosis adicional. Debe tomar la siguiente dosis prescrita a la hora habitual. No tome 2 dosis juntas.

Si toma más IDARRUX® del que debe

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

Si olvidó tomar IDARRUX®

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

Si interrumpe el tratamiento con IDARRUX®

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, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

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

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

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

- **Presión arterial alta (hipertensión).** *La presión arterial alta es común con IDARRUX® y, en ocasiones, puede ser grave. Su médico debe controlar su presión arterial periódicamente durante el tratamiento con IDARRUX®. Si desarrolla problemas de presión arterial, es posible que su médico le recete un medicamento para tratar la presión arterial alta, reduzca la dosis o suspenda el tratamiento con IDARRUX®.*
- **Coágulos de sangre en las venas o arterias.** *IDARRUX® puede causar coágulos de sangre que pueden ser graves y, en ocasiones, provocar la muerte. Acuda a la guardia y llame a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas:*
 - dolor o presión en el pecho
 - dolor en los brazos, la espalda, el cuello o la mandíbula
 - dificultades para respirar
 - entumecimiento o debilidad en un lado de su cuerpo
 - problemas para hablar
 - cefalea
 - cambios en la visión
- **Hemorragia.** *IDARRUX® puede causar hemorragias que pueden ser graves y, en ocasiones, causar la muerte. Llame a su médico de inmediato o busque ayuda médica si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas:*
 - *sangrado inesperado o prolongado, por ejemplo:*
 - sangrado inusual en las encías
 - sangrado menstrual o sangrado vaginal más abundante de lo normal
 - sangrado intenso o incontrolable
 - orina rosada o amarillada
 - heces rojas o negras (parecen alquitrán)
 - moretones que ocurren sin una causa conocida o se hacen más grandes
 - tos con sangre o coágulos de sangre
 - vómitos con sangre o aspecto de café molido

- dolor inesperado, hinchazón o dolor articular
- dolores de cabeza, sensación de mareo o debilidad
- **Insuficiencia cardíaca.** Su médico debe revisarlo periódicamente para detectar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con IDARRUX®. La insuficiencia cardíaca puede ser grave y, en ocasiones, puede provocar la muerte. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas durante su tratamiento con IDARRUX®:
 - fatiga
 - hinchazón en el área del estómago (abdomen), piernas o tobillos
 - dificultades para respirar
 - venas del cuello que sobresalen
- **Desgarro en el estómago o la pared intestinal (perforación).** Un desgarro en el estómago o en la pared intestinal puede ser grave y, en ocasiones, provocar la muerte. Obtenga ayuda médica de inmediato si presenta los siguientes síntomas:
 - dolor intenso o persistente en el área del estómago (abdomen)
 - sangre en el vómito
 - heces rojas o negras
- **Problemas de la glándula tiroidea.** Su médico debe realizar análisis sanguíneos para verificar el funcionamiento de la glándula tiroidea antes y durante el tratamiento con IDARRUX®. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas durante su tratamiento con IDARRUX®:
 - cansancio que empeora o persiste
 - sensación de calor o frío
 - voz más grave
 - aumento de peso o disminución de peso
 - pérdida de cabello
 - calambres y dolores musculares
- **Riesgo de cicatrización deficiente.** Es posible que las heridas no cicatricen adecuadamente durante el tratamiento con IDARRUX®. Informe a su médico si tiene una cirugía programada antes o durante el tratamiento.
 - Debe dejar de tomar IDARRUX® al menos 2 días antes de la cirugía planificada.
 - Su médico debe indicarle cuándo puede comenzar a tomar IDARRUX® nuevamente después de la cirugía.
- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.** Puede ocurrir una afección llamada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible durante el tratamiento con IDARRUX®. Llame a su médico de inmediato si tiene:
 - cefalea
 - convulsiones
 - debilidad

- *confusión*
- *hipertensión*
- *ceguera o cambio en la visión*
- *dificultades para pensar*
- **Proteína en orina.** *Su médico debe revisar su orina para detectar proteínas antes y durante su tratamiento con IDARRUX®. Si presenta proteína en la orina, el médico puede disminuir la dosis de IDARRUX® o suspender su tratamiento.*
- **Problemas del hígado.** *Su médico le hará análisis de sangre antes y durante su tratamiento con IDARRUX®. El médico puede retrasar o interrumpir el tratamiento con IDARRUX® si desarrolla problemas hepáticos graves.*
- **Problemas cardíacos.** *Cuando IDARRUX® se utiliza en combinación con el medicamento avelumab, pueden ocurrir problemas cardíacos graves que pueden provocar la muerte. Su médico lo revisará para detectar problemas cardíacos durante el tratamiento con IDARRUX®. Informe a su médico de inmediato o busque ayuda médica si presenta alguno de los siguientes síntomas:*
 - *hinchazón en el área del estómago, piernas, manos, pies o tobillos*
 - *dificultades para respirar*
 - *náuseas o vómitos*
 - *malestar en el pecho, incluido dolor o presión*
 - *aumento de peso*
 - *dolor o malestar en los brazos, la espalda, el cuello o la mandíbula*
 - *episodios de sudor frío*
 - *mareo o inestabilidad*
- **Los efectos secundarios más frecuentes de IDARRUX® administrada con avelumab son:**
 - *diarrea*
 - *cansancio*
 - *dolor muscular y óseo*
 - *náuseas*
 - *llagas en la boca*
 - *sarpullido, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel de las manos y los pies*
 - *disfonía*
 - *disminución del apetito*
 - *niveles reducidos de hormona tiroidea*
 - *sarpullido*
 - *problemas del hígado*
 - *tos*
 - *problemas para respirar*
 - *dolor en el área del estómago (abdomen)*
 - *cefalea*

- **Los efectos secundarios más frecuentes de IDARRUX® administrado con pembrolizumab son:**
 - *diarrea*
 - *cansancio o debilidad*
 - *problemas del hígado*
 - *niveles reducidos de hormona tiroidea*
 - *disminución del apetito*
 - *sarpullido, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel en las manos y los pies*
 - *náuseas*
 - *llagas en la boca o hinchazón del revestimiento de la boca, la nariz, los ojos, la garganta, los intestinos o la vagina*
 - *disfonía*
 - *erupción*
 - *tos*
 - *estreñimiento*
- **Los efectos secundarios más frecuentes de IDARRUX® cuando se usa solo son:**
 - *diarrea*
 - *cansancio o debilidad*
 - *disminución del apetito*
 - *náuseas*
 - *disfonía*
 - *sarpullido, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel en las manos y los pies*
 - *pérdida de peso*
 - *vómitos*
 - *estreñimiento*

IDARRUX® puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres, lo que puede afectar su capacidad para concebir. Hable con su médico si esto le preocupa. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de IDARRUX®. Llame a su médico para recibir asesoramiento sobre los efectos secundarios.

5. Sobredosificación con IDARRUX®

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

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

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

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

6. ¿Cómo debe conservarse IDARRUX®?

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

7. Información general sobre IDARRUX®

PRESENTACIONES:

IDARRUX® 1 mg se presenta en envases que contienen 60 comprimidos recubiertos.

IDARRUX® 5 mg se presenta en envases que contienen 60 comprimidos recubiertos.

“Mantener fuera del alcance de los niños”

“No use este medicamento si el envase está dañado”

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N°

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaboración y acondicionamiento primario en:

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
Laprida N° 43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires.
LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

Acondicionamiento secundario en:

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
Laprida N° 43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires.
LABORATORIO DONATO, ZURLO & Cía SRL
Virgilio N° 844/56, CABA
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con
Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo
farmacovigilancia@richmondlab.com

“Fecha de la última revisión / / .”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-105617537- RICHMOND - Inf paciente - Certificado N59.531.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.17 08:44:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.17 08:45:00 -03:00