



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12699-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-2000-000122-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000122-17-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

Que la DIRECCIÓN 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 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ILNIDER® 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 05/05/2017 13:12:32, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 27/09/2017 15:06:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 05/05/2017 13:12:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 05/05/2017 13:12:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 05/05/2017 13:12:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 05/05/2017 13:12:32.

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

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

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 27/09/2017 15:06:50 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

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

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de

confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000122-17-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.12.14 18:10:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.14 18:10:16 -0300



ILNIDER®
AXITINIB 1mg y 5 mg .
Comprimido recubierto

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

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

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

1. ¿Qué es ILNIDER® y para qué se utiliza?

¿Qué es ILNIDER®?

ILNIDER® es un medicamento que contiene el principio activo Axitinib. Axitinib reduce el suministro de sangre al tumor y reduce el crecimiento del cáncer.

¿Para qué se utiliza ILNIDER®?

Está indicado en el tratamiento del Cáncer Avanzado de Riñón (Carcinoma Avanzado de Células Renales) en adultos, cuando otros medicamentos (llamados sunitinib o citoquinas) no son capaces de frenar la progresión 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 empezar a utilizar ILNIDER®?

No utilice ILNIDER®:

- Si es alérgico a Axitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7)
- Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **ILNIDER®**:

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

ILNIDER® 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 **ILNIDER®**, y durante el tratamiento con este medicamento.

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

ILNIDER® puede causar problemas en la glándula tiroides. Contacte con su médico 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. Antes del tratamiento con **ILNIDER®** 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 ha tenido algún problema reciente de coágulos sanguíneos 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 mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.

- **Si tiene problemas de sangrado.**

ILNIDER® 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.**

ILNIDER® 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 se va a someter a una operación o si tiene una herida sin cicatrizar.**

Su médico debe interrumpir **ILNIDER®** al menos 24 horas antes de la operación, ya que puede afectar a la cicatrización de la herida. El tratamiento con este medicamento se debe reiniciar cuando 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.**

Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico. Puede tratarse de un efecto adverso neurológico raro conocido como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

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

Su médico debe hacerle análisis de sangre para monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento con **ILNIDER®**.



- 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).

ILNIDER® puede aumentar el riesgo de presentar acontecimientos de insuficiencia cardíaca. Su médico debe vigilar la aparición de signos o síntomas de acontecimientos de insuficiencia cardíaca de forma periódica a lo largo de todo el tratamiento con Axitinib.

Niños y adolescentes

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

Uso de **ILNIDER®** con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden afectar a **ILNIDER®**, o bien ser afectados por él. Informe a su médico 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 interactúen con **ILNIDER®**.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con **ILNIDER®**:

- 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 tratamiento de la depresión.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la eficacia de **ILNIDER®**:

- Rifampicina, rifabutina o rifapentina, utilizados para el tratamiento de la tuberculosis (TB);
- Dexametasona, un medicamento esteroideo recetado para el tratamiento de diversas enfermedades, algunas de ellas graves;
- Fenitoína, carbamazepina o fenobarbital, antiepilépticos utilizados para evitar convulsiones o 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 **ILNIDER®**. Si está tomando cualquiera de ellos, informe a su médico. Su médico puede cambiar la dosis de estos medicamentos, cambiar la dosis de **ILNIDER®** o cambiar a otro medicamento.

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

Uso de **ILNIDER®** con alimentos

Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos.



No tome *ILNIDER*[®] con pomelo o jugo de pomelo, ya que puede hacer que aumenten los efectos adversos.

Embarazo y lactancia

- *ILNIDER*[®] 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 *ILNIDER*[®] y hasta 1 semana después de la última dosis de este medicamento, utilice un método anticonceptivo fiable para evitar el embarazo.
- No amamante durante el tratamiento con *ILNIDER*[®]. Si está amamantando, su médico le indicará si debe interrumpir la lactancia o bien interrumpir el tratamiento con *ILNIDER*[®].
- Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

***ILNIDER*[®] contiene lactosa**

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

3. ¿Cómo utilizar *ILNIDER*[®]?

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 *ILNIDER*[®].

¿Cómo tomar *ILNIDER*[®]?

Trague los comprimidos enteros con un poco de agua, con o sin comida. Tome las dosis de *ILNIDER*[®] cada 12 horas aproximadamente.

Si toma más *ILNIDER*[®] del que debe

Si ha tomado más *ILNIDER*[®] del que debiera, contacte a su médico inmediatamente, usted puede necesitar atención médica. Lleve consigo el envase y esta guía.

Si olvidó tomar *ILNIDER*[®]

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

Si interrumpe el tratamiento con *ILNIDER*[®]

- 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.

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

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos (ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ILNIDER®?**):

Acontecimientos de insuficiencia cardíaca: cansancio excesivo, hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, dificultad para respirar o protrusión de las venas del cuello.

Coágulos sanguíneos 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.

Sangrado: heces de color negro como alquitrán, escupe sangre o tiene esputos sanguinos lentos, o cambios en su estado mental.

Úlcera en el estómago o en el intestino o formación de fistulas (tubo anormal como si fuera un conducto desde una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel): Dolor abdominal intenso.

Aumento grave de la tensión arterial (crisis hipertensiva): 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 con su médico si experimenta: dolor de cabeza, confusión, convulsiones (ataques epilépticos) o cambios en la visión con o sin tensión arterial alta.

Otros efectos adversos con **ILNIDER®** 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.
- Baja actividad de la glándula tiroides (puede verse en los exámenes sanguíneos).
- 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 los exámenes 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 (ventosidades), hemorroides, sangrado en las encías, sangrado en el recto, sensación de ardor o escozor en la boca.
- Hipertiroidismo (puede verse en los exámenes sanguíneos).
- Dolor de garganta o irritación de nariz y garganta.
- Dolor muscular.
- Sangrado por la nariz.
- Picaen 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 los exámenes sanguíneos).
- Disminución del recuento de plaquetas sanguíneas (células que ayudan en la coagulación de la sangre) (puede verse en los exámenes sanguíneos).
- Presencia de glóbulos rojos en la orina (puede verse en los exámenes de orina).
- Cambios en los niveles de diferentes sustancias/enzimas en la sangre (puede verse en los exámenes sanguíneos).
- Aumento en el recuento de glóbulos rojos (puede verse en los exámenes sanguíneos).
- Hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, protrusión de las venas del cuello, cansancio excesivo, dificultad para respirar (signos de acontecimientos de insuficiencia cardíaca).
- Fístula (comunicación anómala en forma de conducto, que parte de una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel).
- Mareo.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Reducción del recuento de glóbulos blancos (puede verse en los exámenes sanguíneos).

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

5. Sobredosificación con *ILNIDER*[®]

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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655



6. Conservación de **ILNIDER®**

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

7. Información adicional de **ILNIDER®**

Composición de **ILNIDER®**

- El principio activo es Axitinib.
- Los demás componentes son: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica Rojo Allura (Red N° 40), Colorante Amarillo de quinolina (DyC N°10 Laca luminica) (CI 47005)

Presentación de **ILNIDER®**

ILNIDER®/ AXITINIB 1 mg: Envases conteniendo 56, 60 y 180 comprimidos recubiertos
ILNIDER®/ AXITINIB 5 mg: Envases conteniendo 56, 60 comprimidos recubiertos

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.aro llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

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

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

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

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





ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

Elaborado en: Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





ILNIDER®
AXITINIB 1mg y 5 mg
Comprimido recubierto

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ILNIDER® 1 mg** contiene: Axitinib 1mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica Rojo Allura (Red N° 40), Colorante Amarillo de quinolina (DyC N°10 Laca luminica) (CI 47005)

Cada comprimido recubierto de **ILNIDER® 5 mg** contiene: Axitinib 5mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica Rojo Allura (Red N° 40), Colorante Amarillo de quinolina (DyC N°10 Laca luminica) (CI 47005)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínaquinasa.
Código ATC: L01XE17

INDICACIONES

ILNIDER® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma avanzado de Células Renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **ILNIDER®** debe ser llevado a cabo por un médico con experiencia en el uso de terapias antitumorales.

Posología

La dosis de **ILNIDER®** recomendada es de 5 mg dos veces al día.

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 le debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita ha de tomarse en el momento habitual.

Ajustes de la 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.

El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib. 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 coadministración de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. 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 coadministrar un inhibidor potente del CYP3A4/5, 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. Si se interrumpe la coadministración del inhibidor potente, debería considerarse la vuelta a la dosis de Axitinib utilizada de forma previa al inicio del inhibidor potente del CYP3A4/5.

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

La coadministración de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Axitinib. 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 coadministrar un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un 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 monitorear 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 coadministración del inductor potente, la dosis de Axitinib debe volver de inmediato a la utilizada antes del inicio del inductor potente del CYP3A4/5.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (edad \geq 65 años).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis. No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con Axitinib en pacientes con un clearance de creatinina $<$ 15 ml/min.

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 (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.

Población pediátrica

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

Modo de administración

ILNIDER® se administra por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de Axitinib se deben tragar enteros con un vaso de agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

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.

Acontecimientos de insuficiencia cardíaca

En estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos 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 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 temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib.

Hipertensión

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 mmHg o tensión arterial diastólica > 100 mmHg) 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, de ser 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 (SLPR), deberá considerarse realizar un diagnóstico por resonancia magnética cerebral (RM).

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.

Se debe monitorear 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.

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).

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). 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.

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. Un incremento en la masa de glóbulos rojos puede incrementar el riesgo de acontecimientos embólicos y trombóticos.

Se debe monitorear 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.

Hemorragia

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos hemorrágicos.

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.

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

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 debe basar en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos de SLPR.

El SLPR 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 SLPR.

En pacientes con signos o síntomas de SLPR, se debe 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 SLPR.

Proteinuria

En estudios clínicos con Axitinib, se notificó proteinuria, incluyendo de severidad Grado 3 y 4.

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 debe reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con Axitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con Axitinib si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Reacciones adversas relacionadas con el hígado

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas relacionadas con el hígado. Las reacciones adversas relacionadas con el hígado notificadas con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmáticas. 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 monitorear la función hepática antes del inicio y, periódicamente, a lo largo del tratamiento con Axitinib.

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.



PRECAUCIONES

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).

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y 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.

Interacción 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 C_{max} de una dosis única oral de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos. La coadministración 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 coadministrar un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib.

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 C_{max} al 71% de una dosis única de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos.

La coadministración 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 coadministrar un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib.

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 coadministración 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 coadministración 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 coadministración de Axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5 coadministrados.

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 coadministración de Axitinib aumente las concentraciones plasmáticas de digoxina o de otros sustratos de la P-glicoproteína, *in vivo*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 semana tras finalizar el tratamiento.

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.

Fertilidad

Considerando los hallazgos no clínicos, Axitinib tiene potencial para afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos.

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.

Datos preclínicos sobre 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 [NDSEA, nivel de dosis sin 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).

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 (NDSE) 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 posnatal.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los siguientes riesgos, incluyendo las acciones adecuadas que se deben emprender, se contemplan con mayor detalle en **ADVERTENCIAS**: acontecimientos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, alteración tiroidea, acontecimientos tromboembólicos arteriales, acontecimientos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o del hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístulas, complicaciones en la cicatrización de heridas, SLPR, proteinuria y enzimas hepáticas aumentadas.

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.

Listado tabulado de las reacciones adversas

La Tabla 2 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.

Las reacciones adversas se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos, frecuencia y gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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.

Tabla 2. 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 %	Grado3 ^b %	Grado4 ^b %
Trastornos Hematológicos 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 endócrinos	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 ^e	0,3	0,1	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	3,1	0	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Acontecimientos de insuficiencia cardíaca ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión ^g	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 respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea ^d	17,1	3,6	0,6
		Tos	20,4	0,6	0
		Disfonía	32,7	0	0,1
	Frecuentes	Dolor bucofaríngeo	7,4	0	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los Grados ^b %	Grado3 ^b %	Grado4 ^b %
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	Dolores 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
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndromemano-pie)	32,1	7,6	0
		Erupción	14,3	0,1	0
		Sequedad en la piel	10,1	0,1	0
	Frecuentes	Prurito	6,0	0	0
		Eritema	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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los Grados ^b %	Grado3 ^b %	Grado4 ^b %
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 fosfatasa alcalina	4,8	0,3	0
		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 cardíaca, insuficiencia cardíaca 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 esofagobraquial 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 cardíaca

En un estudio clínico controlado con Axitinib (N = 359) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, entre los que se incluyeron insuficiencia cardíaca (0,6%), insuficiencia cardiorrespiratoria (0,6%), disfunción del ventrículo izquierdo (0,3%) e insuficiencia ventricular derecha (0,3%). Se notificaron reacciones adversas de insuficiencia cardíaca de grado 4 en el 0,6% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó insuficiencia cardíaca 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 cardíaca (entre los que se incluyeron insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca 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 cardíaca de grado 3/4 en el 1,0% de los pacientes que recibieron Axitinib y acontecimientos de insuficiencia cardíaca mortal en el 0,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Alteración tiroidea

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

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

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

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

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

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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción



Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosina 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.

Efecto sobre el intervalo QTc

En un estudio aleatorizado, cruzado y de 2 brazos, se administró a 35 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.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Axitinib en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en Fase III. Los pacientes (N = 723) 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, fueron aleatorizados (1:1) para recibir Axitinib (N=361) o sorafenib (N = 362). La variable de eficacia primaria, supervivencia libre de progresión (SLP), fue evaluada utilizando una revisión central independiente y ciega.

Las variables de eficacia secundaria incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y supervivencia global (SG).

De los pacientes reclutados en este estudio, 389 pacientes (53,8%) recibieron un tratamiento previo basado en sunitinib, 251 pacientes (34,7%) recibieron un tratamiento previo basado en citoquinas (interleukina-2 o interferón-alfa), 59 pacientes (8,2%) recibieron un tratamiento previo basado en bevacizumab, y 24 pacientes (3,3%) recibieron un tratamiento previo basado en temsirolimus. Las características basales, tanto demográficas como de la enfermedad, fueron similares entre los grupos de Axitinib y sorafenib en relación a edad, sexo y raza, al estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), la región geográfica y el tratamiento previo.

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 SLP (véase la **Tabla 1** y **Figuras 1, 2 y 3**). La magnitud del efecto de la mediana de SLP 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 GS entre los brazos en la población global o en los subgrupos según terapia previa.

Tabla 1. Resultados de eficacia

Variable de eficacia/ Población de estudio	Axitinib	Sorafenib	RR (95% IC)	p-valor
Población por intención de tratar(ITT)global	N = 361	N = 362		
Mediana,SLP ^{a,b} en meses(95%IC)	6,8(6,4;8,3)	4,7(4,6;6,3)	0,67(0,56;0,81)	< 0,0001 ^c
Mediana SG ^d en meses (95% IC)	20,1(16,7;23,4)	19,2(17,5;22,3)	0,97(0,80;1,17)	NS
TRO ^{b,e} %(95% IC)	19,4(15,4;23,9)	9,4(6,6;12,9)	2,06 ^f (1,41;3,00)	0,0001 ^g

Variable de eficacia/ Población de estudio	Axitinib	Sorafenib	RR (95% IC)	p-valor
Tratamiento previo con sunitinib	N = 194	N = 195		
Mediana,SLP ^{a,b} en meses(95%IC)	4,8(4,5;6,5)	3,4(2,8;4,7)	0,74(0,58;0,94)	0,0063 ^h
Mediana SG ^d en meses (95%IC)	15,2(12,8;18,3)	16,5(13,7;19,2)	1,00(0,78;1,27)	NS
TRO ^{b,e} %(95%IC)	11,3(7,2;16,7)	7,7(4,4;12,4)	1,48 ^f (0,79;2,75)	NS
Tratamiento previo con citoquinas	N = 126	N = 125		
Mediana,SLP ^{a,b} en meses(95% IC)	12,0(10,1;13,9)	6,6(6,4;8,3)	0,52(0,38;0,72)	<0,0001 ^h
Mediana SG ^d en meses (95%IC)	29,4(24,5; NE)	27,8(23,1;34,5)	0,81(0,56;1,19)	NS
TRO ^{b,e} %(95% IC)	32,5(24,5;41,5)	13,6(8,1;20,9)	2,39 ^f (1,43;3,99)	0,0002 ⁱ

IC = Intervalo de confianza, RR = Riesgo relativo (Axitinib/sorafenib); ITT: población por intención de tratar; NE: no estimable; NS: estadísticamente no significativo; TRO: Tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión.

^a Tiempo desde la aleatorización hasta progresión o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Fecha de corte: 03 Junio 2011.

^b Evaluado por una revisión de radiología independiente de acuerdo a los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

^c Valor de p unilateral de una prueba log-rank en tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG y terapia previa.

^d Fecha de corte: 01 Noviembre 2011.

^e Fecha de corte: 31 Agosto 2010.

^f Índice de Riesgo usado para TRO. Un índice de riesgo >1 indicó una probabilidad más alta de respuesta en el brazo de Axitinib; un índice de riesgo <1 indicó una probabilidad más alta de respuesta en el brazo de sorafenib.

^g Valor de p unilateral de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel en tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG y terapia previa.

^h Valor de p unilateral de una prueba log-rank de tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG.

ⁱ Valor de p unilateral de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel en tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG.

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente de la población global

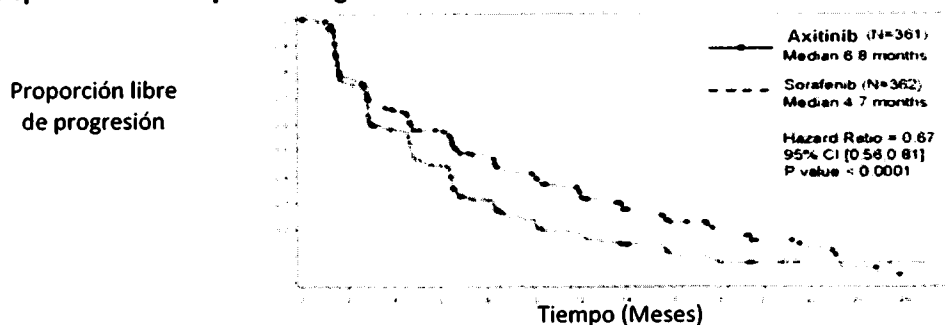


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con sunitinib

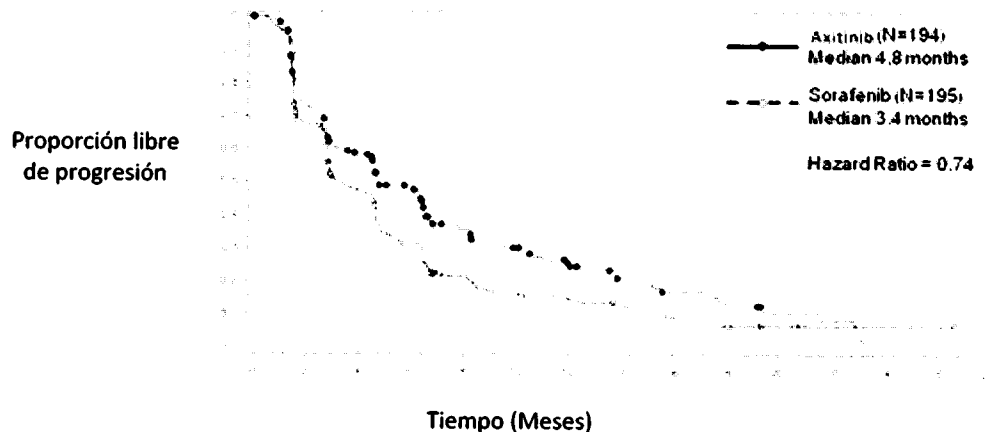
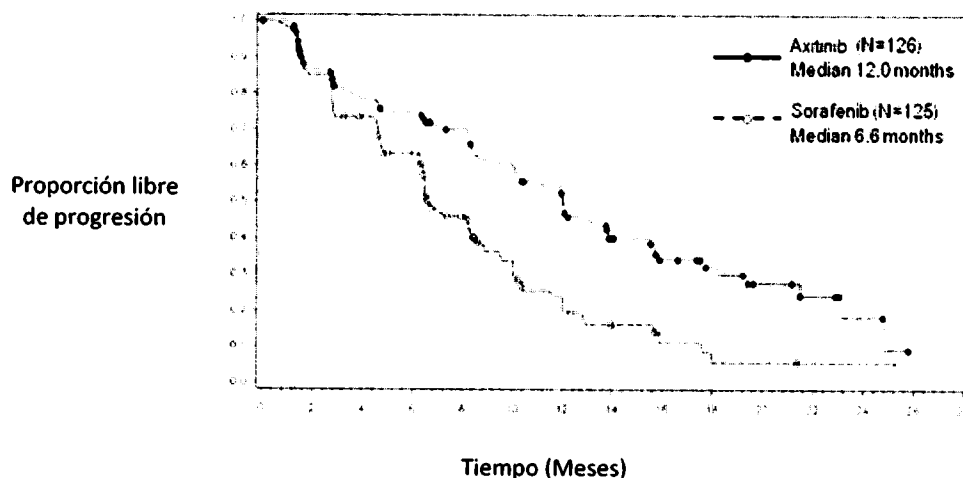


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con citoquinas



FARMACOCINÉTICA

Tras la administración oral de los comprimidos recubiertos de Axitinib, la media de la biodisponibilidad absoluta es del 58% en comparación con la administración intravenosa. La semivida plasmática de Axitinib se encuentra en el rango de 2,5 a 6,1 horas. La administración de Axitinib 5 mg dos veces al día dio lugar a menos del doble de acumulación comparado con la administración de una dosis única. Considerando la corta semivida de Axitinib, se estima que el estado estacionario se alcanza de los 2 a los 3 días tras la dosis inicial.

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_{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.

Distribución

La unión *in vitro* de Axitinib a proteínas plasmáticas humanas es > 99% con una preferencia de unión a la 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 mediageométrica de clearance oral y volumen aparente de distribución fueron 38 l/h y 160 l, respectivamente.

Biotransformación

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

Eliminación

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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada, sexo y raza

Los análisis farmacocinéticos tanto en pacientes con cáncer avanzado (incluyendo CCR avanzado) como en voluntarios sanos indican que no hay efectos clínicamente relevantes por edad, sexo, peso corporal, raza, función renal, genotipo UGT1A1o genotipo CYP2C19.

Pacientes pediátricos

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes < 18 años de edad.

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 clearance de creatinina < 60 ml/min. Análisis farmacocinéticos han mostrado que el clearance de Axitinib no se modifica en pacientes con insuficiencia renal, no siendo necesario un ajuste en la dosis.

Insuficiencia hepática

Datos *in vitro* e *in vivo* indican que Axitinib se metaboliza principalmente a través del hígado.

Comparado con pacientes con función hepática normal, la exposición sistémica tras una dosis única de Axitinib 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.

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 Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

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

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

PRESENTACIÓN

ILNIDER®/ AXITINIB 1mg: Envases conteniendo 56, 60 y 180 comprimidos recubiertos

ILNIDER®/ AXITINIB 5 mg: Envases conteniendo 56, 60 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



firma
Digital

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



ILNIDER®
AXITINIB 1mg y 5 mg
Comprimido recubierto

PROYECTO RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO (FRASCO): ETIQUETA

ILNIDER®
AXITINIB 1mg
Comprimido recubierto

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **ILNIDER®** contiene: Axitinib 1mg. Excipientes: c.s.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vencimiento:

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

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos recubiertos.



firmado
Digitalmente

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





ILNIDER®
AXITINIB 1mg y 5 mg
Comprimido recubierto

PROYECTO RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO (FRASCO): ETIQUETA

ILNIDER®
AXITINIB 5 mg
Comprimido recubierto

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **ILNIDER®** contiene: Axitinib 5 mg. Excipientes: c.s.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vencimiento:

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

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos recubiertos.



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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



ILNIDER®
AXITINIB 1mg y 5 mg
Comprimido recubierto

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

ILNIDER®
AXITINIB 1mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de ILNIDER® contiene: Axitinib 1 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

ILNIDER® Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

ELABORADO EN: Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 60 y 180



firma
Digital

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
ubiertos.



ILNIDER®
AXITINIB 1mg y 5 mg
Comprimido recubierto

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

ILNIDER®
AXITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de ILNIDER® contiene: Axitinib 5 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

ILNIDER® Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

ELABORADO EN: Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 60 c.

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

Comprimidos recubiertos.



20 de diciembre de 2017

DISPOSICIÓN N° 12699

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

CERTIFICADO N° 58546

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000122-17-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
AXITINIB 1 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	649468
AXITINIB 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	649471

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



Buenos Aires, 14 DE DICIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 12699

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58546

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ILNIDER®

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) 4340-0300 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

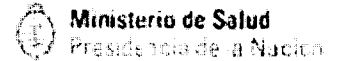
Productos Médicos
Av. Beirano 1480
(C1093AAP), CABA

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 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 41,35 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 0,55 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3,3 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,8 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,32 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,7557 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,6666 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,4884 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10 LACA LUMINICA)(CI 47005) 0,0264 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED N° 40) 0,0429 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3 FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 56, 60, 180

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Bergrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), 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: ILNIDER® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma avanzado de Células Renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

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

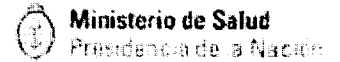
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 269
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A	8390/17	TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ILNIDER®

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 315 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILCELULOSA 2,75 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 206,75 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 16,5 mg NÚCLEO 1
 COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10 LACA LUMINICA)(CI 47005) 0,132 mg CUBIERTA 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 6,6 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 3,7785 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 3,333 mg CUBIERTA 1
 TALCO 2,442 mg CUBIERTA 1
 LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED Nº 40) 0,2145 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS

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

Productos Médicos
 Av. Beigrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AA1), CABA

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



RECUBIERTOS

FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 56, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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 proteínasquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ILNIDER® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma avanzado de Células Renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica 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 PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	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 PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	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 PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000122-17-7

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

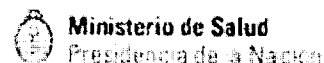
Productos Médicos
Av. Beirano 1480
(C1093AAP), CABA

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
(C1034AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica 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
(C1087AA1), CABA

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