



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

Disposición

Número: DI-2019-91-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 3 de Enero de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000323-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000323-17-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran 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 LABORATORIO LKM S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TIXIREN y nombre/s genérico/s AXITINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.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_VERSION02.PDF / 0 - 23/10/2018 08:44:19, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 23/10/2018 08:44:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 03/11/2017 08:24:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 03/11/2017 08:24:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 23/10/2018 08:44:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 23/10/2018 08:44:19.

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 LABORATORIO LKM S.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 - 23/10/2018 08:44:19 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. Inscribese 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° 1-0047-2000-000323-17-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.01.03 14:14:11 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: 2019.01.03 14:14:18 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TIXIREN

AXITINIB 1 Y 5 MG

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

¿Para qué condiciones o enfermedades se prescribe este medicamento?

Axitinib se usa para tratar el carcinoma avanzado de células renales (un tipo de cáncer que empieza en las células de los riñones) en personas en los que otros medicamentos (llamados sunitinib o citoquinas) no son capaces de frenar la progresión de la enfermedad.

Axitinib pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la cinasa. Actúa bloqueando la acción de una proteína anormal que reduce el suministro de sangre al tumor y reduce el crecimiento del cáncer.

¿Cómo se debe usar este medicamento?

TIXIREN son comprimidos para administrarse por vía oral.

La dosis recomendada es 5 mg dos veces al día. Se toma con o sin alimentos. Tome TIXIREN aproximadamente a la misma hora todos los días, con alrededor de 12 horas de diferencia.

Siga atentamente las instrucciones del medicamento recetado y pídale a su médico que le expliquen cualquier cosa que no entienda. Tome TIXIREN exactamente según lo indicado. No aumente ni disminuya la dosis, ni la tome con más frecuencia que la indicada por su médico.

V.02

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua; no las parta, ni los mastique ni las triture.

Si vomita después de tomar axitinib, no tome otra dosis. Continúe con su horario de medicación normal.

¿Qué precauciones especiales debe seguir para tomar axitinib?

- Informe a su médico si es alérgico a axitinib, a algún otro medicamento o a alguno de los ingredientes de los comprimidos de axitinib.
- Informe a su médico si tiene hipertensión arterial. Axitinib 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 lo 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 axitinib y durante el tratamiento con este medicamento.
- Informe a su médico si tiene problemas en la glándula tiroides. axitinib 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 axitinib 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.
- Informe a su médico si tiene o alguna vez ha tenido problemas de sangrado; coágulos de sangre; ataque cardíaco; sangrado en el estómago o en los intestinos; cáncer cerebral; embolia pulmonar (coágulo de sangre en los pulmones); accidente cerebrovascular o mini accidente cerebrovascular (TIA, por sus siglas en inglés). 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, sensación de aire, 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. Así mismo consulte a su médico si tiene algún sangrado, escupe sangre o tiene esputos sanguinolentos mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.
- Informe a su médico si durante el tratamiento con este medicamento tiene un dolor intenso de estómago (abdominal) o un dolor de estómago que no desaparece. Axitinib puede aumentar el riesgo de desarrollar una úlcera en el estómago o en el intestino o la formación de fistulas (unión 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.

- Informe a su médico si se le va a realizar alguna cirugía, incluso una cirugía dental. Su médico debe interrumpir el axitinib 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.
- Informe a su médico si 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. Podría tratarse de un efecto adverso neurológico raro conocido como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
- Informe a su médica si tiene problemas en el hígado. Su médico debe hacerle análisis de sangre para monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento con axitinib.
- Informe a su médico 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). Axitinib 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.
- Informe a su médico qué otros medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos nutricionales está tomando o planea tomar.
- Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con axitinib: 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 axitinib: rifampicina, rifabutina o rifapentina (utilizados para el tratamiento de la tuberculosis); dexametasona (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).
- Axitinib puede aumentar los efectos adversos asociados a la teofilina, utilizada para el tratamiento del asma y de otras enfermedades pulmonares.;
- Informe a su médico qué productos herbarios está tomando, sobre todo la hierba de San Juan, utilizada para tratar la depresión, ya que puede disminuir el efecto de axitinib.

- Informe a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada. Usted o su pareja deben evitar el embarazo mientras usted esté tomando axitinib. Deben usar métodos anticonceptivos para evitar el embarazo durante su tratamiento con axitinib, hasta una semana después de la última dosis de este medicamento. Pregúntele a su médico qué métodos anticonceptivos le conviene usar. Si usted o su pareja queda embarazada mientras está tomando axitinib, llame a su médico. El axitinib puede causarle daños al feto.

Uso en niños y adolescentes

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

¿Qué dieta especial debe seguir mientras toma este medicamento?

No coma pomelos ni beba su jugo mientras esté tomando este medicamento, ya que puede hacer que aumenten los efectos adversos. A menos que su médico le indique lo contrario, continúe con su dieta normal.

¿Qué hacer si olvida tomar una dosis?

Si olvida tomar una dosis de axitinib, deje pasar esa dosis y tome su próxima dosis en el horario normal. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó.

¿Cuáles son los efectos secundarios que podría provocar este medicamento?

El axitinib puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves. Si presenta alguno de estos síntomas, llame a su médico de inmediato o solicite asistencia médica de emergencia:

- **Acontecimientos de insuficiencia cardíaca.** Consulte a su médico si siente cansancio excesivo, hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, dificultad para respirar o protrusión de las venas del cuello.
- **Coágulos sanguíneos en venas y arterias,** incluyendo accidentes cerebrovasculares, 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, sensación de falta de aire, adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas al hablar, dolor de cabeza, cambios en la visión o mareo.
- **Sangrado.** Consulte a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas o problemas de sangrado grave durante el tratamiento con axitinib: heces de color negro como alquitrán, escupe sangre o tiene esputos sanguinolentos, o cambios en su estado mental.

- **Úlcera en el estómago o en el intestino o formación de fístulas** (comunicación anormal como si fuera un conducto desde una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel). Consulte a su médico si tiene dolor abdominal intenso.
- **Aumento grave de la tensión arterial (crisis hipertensiva).** Consulte a su médico si tiene una tensión arterial muy alta, dolor de cabeza intenso o dolor de pecho grave.
- **Alteración cerebral reversible (síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible).** Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico si experimenta síntomas tales como dolor de cabeza, confusión, convulsiones (ataques epilépticos) o cambios en la visión con o sin tensión arterial alta.

Otros efectos adversos con axitinib 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 las analíticas sanguíneas).
- 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 las analíticas 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).
- Fallo renal.
- Flatulencia, hemorroides, sangrado en las encías, sangrado en el recto, sensación de ardor o escozor en la boca.
- Hipertiroidismo (puede verse en las analíticas sanguíneas).
- Dolor de garganta o irritación de nariz y garganta.

V.02

- Dolor muscular.
- Sangrado por la nariz.
- Picazón 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 las analíticas sanguíneas).
- Disminución del recuento de plaquetas sanguíneas (células que ayudan en la coagulación de la sangre) (puede verse en los análisis de sangre).
- Presencia de glóbulos rojos en la orina (puede verse en los análisis de sangre).
- Cambios en los niveles de diferentes sustancias/enzimas en la sangre (puede verse en los análisis de sangre).
- Aumento en el recuento de glóbulos rojos (puede verse en los análisis de sangre las analíticas sanguíneas).
- 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 análisis de sangre).

¿Qué hacer en caso de una sobredosis?

Si de forma accidental toma más comprimidos o una dosis más alta de la que necesita, contacte de inmediato con su médico para pedir consejo. Si es posible, muestre a su médico el envase o este prospecto. Usted puede necesitar atención médica.

Los síntomas de sobredosis pueden ser, entre otros, los siguientes: mareos, convulsiones, tos con sangre.

¿Qué otra información de importancia debería saber?

No falte a ninguna cita, ni con su médico ni con el laboratorio. Su médico ordenará determinadas pruebas de laboratorio para ver cómo responde su cuerpo al axitinib. Su médico también le medirá la presión arterial periódicamente durante su tratamiento con axitinib.

Es importante que Ud. mantenga una lista escrita de todas las medicinas que Ud. está tomando, incluyendo las que recibió con receta médica y las que Ud. compró sin receta, incluyendo vitaminas y suplementos de dieta. Ud. debe tener la lista cada vez que visita su médico o cuando es admitido a un hospital. También es una información importante en casos de emergencia

Conducción y uso de máquinas

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

Axitinib contiene lactosa (azúcar de la leche)

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

Conservación

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

Presentación

1 mg: Envases conteniendo 28, 56 comprimidos recubiertos.

5 mg: Envases conteniendo 28, 56 comprimidos recubiertos.

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

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone – Farmacéutico

Elaborado en:

LABORATORIO LKM S.A., LYNCH 3461/63, CABA, CP: 1437

Fecha última revisión...../...../.....

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**



PAPICCIO Cinthia Natali
CUIL 27299524243



GUERRERO MEDINA Marcelo
CUIL 20327566831



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

TIXIREN

AXITINIB 1 Y 5 MG

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de axitinib de 1 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de axitinib de 5 mg contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la protein-quinasa, código ATC: L01XE17.

V.02

INDICACIONES

Axitinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) luego del fracaso de un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Se ha demostrado que axitinib, según estudios publicados inhibe selectivamente los receptores de la tirosina quinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3). Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, el crecimiento tumoral y la progresión metastásica del cáncer. Axitinib 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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tras la administración oral de los comprimidos de axitinib, la media axitinib 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 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 con las comidas 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 depuración oral y volumen aparente de distribución fue de 38 l/h y 160 l, respectivamente.

V.02

Metabolismo

El axitinib se metaboliza principalmente en el hígado a través del CYP3A4/5 y, en menor medida, de CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1.

Después de la administración oral de una dosis radiactiva de 5 mg de axitinib, se recuperó un 30-60% de la radioactividad en heces y un 23% en la orina. El principal componente identificado en las heces fue el axitinib no modificado, que representó un 12% de la dosis. En orina, no se detectó axitinib no modificado y la mayor parte de la radioactividad recuperada consistió en ácido carboxílico y metabolitos sulfóxidos. En plasma, el componente radiactivo predominante (50% de la radioactividad circulante) fue el metabolito N-glucurónido, mientras que el axitinib no modificado y el metabolito sulfóxido representaron cada uno alrededor del 20% de la radioactividad circulante.

Los metabolitos sulfóxidos y N-glucurónidos muestran menos potencia *in vitro* aproximadamente de 400 a 8000 veces, respectivamente, frente a VEGFR-2 en comparación con axitinib.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado mediante 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 administración conjunta de axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib.

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.

V.02

Inductores del CYP3A4/5

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

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

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

En estudios *in vitro* publicados se demostró que axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1 a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

En estudios *in vitro* publicados indican que axitinib tiene potencial para inhibir el 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).

Dichos estudios *in vitro* también indican que axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la coadministración de axitinib con paclitaxel, un sustrato del CYP2C8, no incrementó las concentraciones plasmáticas del paclitaxel en los pacientes.

Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos indicaron que axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5. Por lo tanto, no se espera que la coadministración de axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5.

Estudios *in vitro* con P-glicoproteína

Los estudios *in vitro* axitinib es un inhibidor del transportador de flujo P-glicoproteína (P-gp) *in vitro*. Sin embargo, esta inhibición no es esperable a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

No se llevaron a cabo estudios de Axitinib en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada 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 UGT1A1 o genotipo CYP2C19.

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.

Insuficiencia renal

No se ha detectado axitinib inalterado en orina.

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Toxicidad a dosis repetida

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

V.02

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con axitinib.

Axitinib no mostró respuesta mutagénica o clastogénica en pruebas de genotoxicidad *in vitro* convencionales. Se observó *in vitro* un aumento significativo de poliploidía a concentraciones $>0,22 \mu\text{g/ml}$, y una elevación *in vivo* de eritrocitos micronucleares policromáticos al nivel de dosis sin efecto [NOEL, No Observed Effect Levels (Nivel de dosis sin efecto)] de 69 veces superior a la exposición esperada en humanos. Los hallazgos de genotoxicidad no se consideran clínicamente relevantes a los niveles de exposición observados en humanos.

En estudios toxicológicos de dosis repetidas, el deterioro del aparato reproductor masculino se observó en los testículos y el epidídimo (disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, disminución de la cantidad de células germinativas, hipospermia o espermatozoides con formas anormales, disminución en la densidad y el recuento de espermatozoides). 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.

Los hallazgos del sistema reproductor femenino incluyen retraso de la maduración sexual, reducción o ausencia del cuerpo lúteo, disminución de los pesos uterinos y atrofia uterina a exposiciones equivalentes a aproximadamente a la exposición esperada en humanos. Se observó una reducción de la fertilidad y en la viabilidad embrionaria en ratones hembra a todas las dosis evaluadas, con niveles de exposición a la dosis más baja de aproximadamente 10 veces la exposición esperada en humanos.

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

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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología recomendada

La dosis oral inicial recomendada de Axitinib 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.

No se debe administrar una dosis adicional si el paciente vomita u omite una dosis. La siguiente dosis indicada se debe tomar en el horario habitual.

Forma de administración

Axitinib es para uso oral. Los comprimidos se administran por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos. Se deben tragar enteros con un vaso de agua.

Lineamientos para la modificación de la dosis

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

Durante el curso del tratamiento, pueden aumentar la dosis los pacientes que toleran axitinib durante por lo menos dos semanas consecutivas sin reacciones adversas >grado 2 [según los Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés)] siempre que la tensión arterial sea < 150/90 mmHg o que no reciban medicación antihipertensiva. Cuando se recomienda un aumento de la dosis de 5 mg dos veces al día, la dosis de axitinib puede aumentarse a 7 mg dos veces al día y posteriormente a 10 mg dos veces al día usando el mismo criterio.

Durante el curso del tratamiento, el abordaje de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporaria o una discontinuación permanente o una reducción de la dosis de axitinib. Si se requiere una reducción de la dosis, se puede reducir a mg dos veces al día o incluso 2 mg dos veces al día.

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

Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5:

La administración conjunta de axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol). Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga o que tenga un potencial mínimo de inhibición del CYP3A4/5.

Aunque el ajuste de dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar concomitantemente un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda una disminución de la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (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 administración conjunta del inhibidor potente, luego de 3-5 vidas medias del inhibidor, 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 administración conjunta 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 administrar junto con 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 monitorizar estrechamente al paciente en cuanto a la toxicidad. El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o una reducción de dosis del tratamiento con axitinib. Si se interrumpe la administración conjunta del inductor potente, la dosis de axitinib debe volver de inmediato a la utilizada antes del inicio del inductor potente del CYP3A4/5.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis.

V.02

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis. No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con axitinib en pacientes con un aclaramiento de creatinina de <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 ni la eficacia de axitinib en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

El uso de Axitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al axitinib o a algún otro componente del comprimido.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Acontecimientos de insuficiencia cardiaca

En estudios clínicos publicados con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca (como insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha).

Se deben monitorizar los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca de forma periódica a lo largo del tratamiento con axitinib. El tratamiento de los acontecimientos de insuficiencia cardiaca puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con axitinib.

Efecto sobre el intervalo QTc:

El efecto de una dosis oral única de Axitinib (5 mg) sobre el intervalo QTc en ausencia y presencia de 400 mg de ketoconazol se evaluó en un estudio cruzado de dos vías, aleatorizado y simple ciego, del que participaron 35 sujetos sanos. No se detectaron cambios importantes en el intervalo QTc medio (es decir, >20 ms) respecto del placebo hasta 3 horas después de la dosis. No obstante, no pueden descartarse incrementos menores en el intervalo QTc medio (es decir, <10 ms).

V.02

Hipertensión y crisis hipertensiva

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

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.

Los niveles de tensión arterial deben estar controlados adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Axitinib. Los pacientes deben ser monitoreados en búsqueda de hipertensión y recibir tratamiento antihipertensivo estándar según se requiera. Si la hipertensión persiste, a pesar del tratamiento antihipertensivo, reducir la dosis de axitinib. Si pese al tratamiento antihipertensivo y la reducción de la dosis, la hipertensión continúa siendo severa y persistente, se debe discontinuar la administración de axitinib. Si se interrumpe el tratamiento con axitinib, debe controlarse la aparición de hipotensión en los pacientes que reciben medicación antihipertensiva.

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

Eventos tromboembólicos arteriales

En estudios clínicos publicados 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 usarse con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de cualquiera de eventos tromboembólicos arteriales. Axitinib no se estudió en pacientes que presentaron un evento tromboembólico arterial dentro de los 12 meses anteriores al estudio.

Eventos tromboembólicos venosos

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

Axitinib debe usarse con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de eventos tromboembólicos venosos. Axitinib no se estudió en pacientes que presentaron un evento tromboembólico venoso dentro de los 6 meses anteriores al estudio.

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

Hemorragia

En estudios clínicos publicados con axitinib, se notificaron acontecimientos hemorrágicos.

Axitinib no se estudió en pacientes con evidencia de metástasis cerebral no tratada o de hemorragia digestiva activa reciente y, por lo tanto, no debería administrarse a dichos pacientes. Si la hemorragia requiere intervención médica, la administración de Axitinib debe interrumpirse temporalmente.

Disfunción tiroidea

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

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

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

La aparición de síntomas de perforación gastrointestinal o fístulas debe controlarse periódicamente a lo largo del tratamiento con Axitinib.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

No se llevaron a cabo estudios formales sobre el efecto de axitinib en la cicatrización de las heridas. El tratamiento con axitinib debe interrumpirse al menos 24 horas antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de retomar el tratamiento con axitinib después de la cirugía debe basarse en los criterios clínicos de una cicatrización adecuada de la herida.

V.02

Síndrome de leucoencefalopatía (SLPR) posterior reversible

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales o neurológicos. También puede presentarse hipertensión leve a severa. El diagnóstico de SLPR se confirma mediante una resonancia magnética. Debe discontinuarse la administración de axitinib en pacientes que desarrollen SLPR. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con axitinib en pacientes que han experimentado SLPR con anterioridad.

Proteinuria

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

Se recomienda la monitorización de la proteinuria antes de comenzar y periódicamente durante todo el tratamiento con axitinib. Para los pacientes que desarrollen proteinuria de moderada a grave, reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con axitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con axitinib si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Elevación de enzimas hepáticas

Las reacciones adversas relacionadas con el hígado que se notificaron con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmática. 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, 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 observó un aumento simultáneo de la ALT (12 veces el LSN) y de la bilirrubina (2,3 veces el LSN), considerados como hepatotoxicidad relacionada con el medicamento.

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

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos publicados 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.

V.02

Deterioro de la función hepática

La exposición sistémica a axitinib fue superior en individuos con deterioro moderado de la función hepática (clase B de la escala Child-Pugh) en comparación con los individuos cuya función hepática era normal. Se recomienda disminuir la dosis de Axitinib en pacientes con deterioro moderado de la función hepática (clase B de la escala Child-Pugh). Axitinib no se estudió en pacientes con deterioro de la función hepática severo (clase C de la escala Child-Pugh).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y raza

En un estudio clínico controlado publicado 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.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos *in vitro* publicados 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 administración conjunta de axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib.

V.02

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

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

En estudios in vitro publicados indican que axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1 a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

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

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

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

Estudios in vitro con P-glicoproteína

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

EMBARAZO, LACTANCIA y FERTILIDAD

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

REACCIONES ADVERSAS – RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD

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

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.

V.02

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

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en estudios publicados de CCR en pacientes que recibieron axitinib

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia Trombocitopenia Policitemia ^c		
	Poco frecuentes	Neutropenia Leucopenia		
Trastornos endócrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^c		
	Frecuentes	Hipertiroidismo ^c		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito		
	Frecuentes	Deshidratación Hiperpotasemia Hipercalcemia		
		Muy frecuentes	Cefalea Disgeusia	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos		
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^e		
	Frecuentes	Acúfenos		
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos		
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Acontecimientos de insuficiencia cardíaca ^{c,d,f}		
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión ^g Hemorragia ^{c,d,h}		
	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos ^{c,d,i} Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales ^{c,d,j}		
		Muy frecuentes	Disnea ^d Tos Disfonía	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor bucofaríngeo		
	Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Estreñimiento Estomatitis Dispepsia	
Frecuentes			Dolor en el abdomen superior Flatulencia Hemorroides Glosodinia Perforación gastrointestinal y fístula ^{c,k}	
Trastornos hepatobiliares			Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie) Erupción Sequedad en la piel
				Frecuentes
			Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes
Frecuentes		Mialgia		
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria ^l		

V.02

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a
		Fallo renal ^m
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
		Astenia ^d
		Inflamación de las mucosas
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso
	Frecuentes	Aumento de la lipasa
		Aumento de la alanina aminotrasferasa
		Aumento de la amilasa
		Aumento de la aspartato aminotrasferasas
		Aumento de la fosfatasa alcalina
		Aumento de la creatinina
Aumento de la hormona estimulante de tiroides		

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

c Ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

d Se notificaron casos mortales (Grado 5).

e Incluida la leucoencefalopatía.

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

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

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

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

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

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

V.02

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos de insuficiencia cardiaca

En estudios clínicos publicados, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca en el 1,7% de los pacientes que recibieron axitinib, entre los que se incluyeron insuficiencia cardiaca (0,6%), insuficiencia cardiorrespiratoria (0,6%), disfunción del ventrículo izquierdo (0,3%) e insuficiencia ventricular derecha (0,3%). Se notificaron reacciones adversas de insuficiencia cardiaca de grado 4 en el 0,6% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificó insuficiencia cardiaca mortal en el 0,6% de los pacientes que recibieron axitinib.

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

Disfunción tiroidea

En un estudio publicado 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 publicados agrupados con axitinib 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 publicado 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%), trombotosis/oclusión retinal venosa (0,6) y trombotosis 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 publicados agrupados con axitinib 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

V.02

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 publicado 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 notificó infarto de miocardio agudo mortal y un accidente cerebrovascular mortal en un paciente cada uno (0,3%). En estudios publicados en monoterapia con axitinib, 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 publicados agrupados con axitinib 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 (Elevación de la hemoglobina o del hematocrito)

En un estudio público 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. Adicionalmente, se observó aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 13,6% de los que recibían axitinib.

En estudios clínicos publicados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,5% de los pacientes que recibieron axitinib.

Hemorragia

De acuerdo con bibliografía, En un estudio clínico controlado publicado 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,

V.02

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 declarados en monoterapia con axitinib, 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 publicados con axitinib 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 fistulas

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 estudios publicados en monoterapia con axitinib, 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%).

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de axitinib.

En un estudio clínico controlado publicado 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 publicado, 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.

Conservación

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

Presentación

1 mg: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

5 mg: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

V.02

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

**"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"**

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone - Farmacéutico

Elaborado en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, CABA, CP: 1437

Fecha última revisión...../...../.....

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

PAPICCIO Cinthia Natali
CUIL 27299524243

v.02

anmat

GUERRERO MEDINA Marcelo
CUIL 20327566831

anmat

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

PROYECTO DE ROTULO-BLISTER

TIXIREN
Axitinib 1 mg
Comprimidos recubiertos

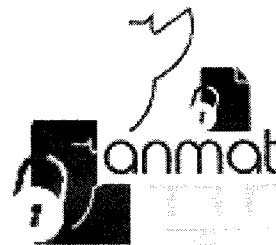
Vía oral

Lote Nro.:

Vencimiento:



LABORATORIO LKM S.A.
DIRECTORIO
Rev . 01



PAPICCIO Cinthia Natali

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

PROYECTO DE ROTULO -BLISTER

TIXIREN
Axitinib 5 mg
Comprimidos recubiertos

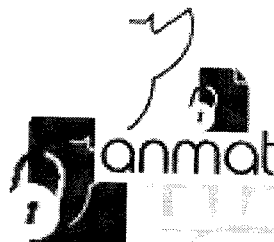
Vía oral

Lote Nro.:

Vencimiento:



LABORATORIO LKM S.A.
DIRECTORIO
Rev . 01



PAPICCIO Cinthia Natali

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO –ESTUCHE BLISTER

**TIXIREN
Axitinib 1 mg
Comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

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

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

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

Presentación: 28 comprimidos Recubiertos

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica
y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico

Elaboración: Lynch 3461/63, CABA

Lote Nro.:

Vencimiento:

Rev . 01

Página 2 de 4

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

PROYECTO DE RÓTULO –ESTUCHE BLISTER

TIXIREN
Axitinib 1 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

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

Presentación: 56 comprimidos Recubiertos

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica
y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico

Elaboración: Lynch 3461/63, CABA

Lote Nro.:

Vencimiento:

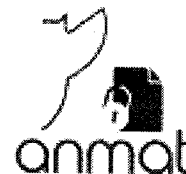
anmat

PAPICCIO Cinthia Natali
CUIL 27299524243

Rev . 01

anmat

GUERRERO MEDINA Marcelo
CUIL 20327566831

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO –ESTUCHE BLISTER

**Axitinib 5 mg
Comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

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

Presentación: 28 comprimidos Recubiertos

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica

y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico

Elaboración: Lynch 3461/63, CABA

Lote Nro.:

Vencimiento:

Rev . 01

Página 2 de 4

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

PROYECTO DE RÓTULO –ESTUCHE BLISTER

**Axitinib 5 mg
Comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

Axitinib	5,00 mg
Celulosa microcristalina	107,43 mg
Lactosa monohidrato	56,00 mg
Croscarmelosa sodica	5,25 mg
Estearato de Magnesio	1,32 mg
Opadry HP II 85F28751	6,00 mg
Oxido de Hierro Rojo	1,00 mg

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

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

Presentación: 56 comprimidos Recubiertos

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica

y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

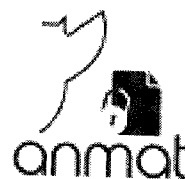
Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico

Elaboración: Lynch 3461/63, CABA

Lote Nro.:

Vencimiento:



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat

PAPICCIO Cinthia Natali
CUIL 27299524243

Rev . 01



anmat

GUERRERO MEDINA Marcelo
CUIL 20327566831



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

9 de enero de 2019

DISPOSICIÓN N° 91

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

CERTIFICADO N° 58887

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000323-17-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

AXITINIB 1 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

654968

AXITINIB 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

654971



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

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
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 03 DE ENERO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 91

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58887

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO LKM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7026

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TIXIREN

Nombre Genérico (IFA/s): AXITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. 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 5 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 107,43 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 56 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 5,25 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,32 mg NÚCLEO 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 2,4 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 1,5 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 1,2 mg CUBIERTA 1
 TALCO 0,9 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 1 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 56

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, ENTRE 15° Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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 565/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE17

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Axitinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) luego del fracaso de 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 LKM S.A.	Disp. 7977/15	LYNCH 3461/63	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	Disp. 7977/15	LYNCH 3461/63	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUALITY PHARMA S.A.	Dispo.1943/16	GRAL. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Nombre comercial: TIXIREN

Nombre Genérico (IFA/s): AXITINIB

Concentración: 1 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

AXITINIB 1 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 63,25 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 32 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,75 mg NÚCLEO 1
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,3 mg CUBIERTA 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 1,48 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 0,925 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 0,74 mg CUBIERTA 1
 TALCO 0,555 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 56

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE,

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

ENTRE 15° Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE17

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Axitinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) luego del fracaso de 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 LKM S.A.	Disp. 7977/15	LYNCH 3461/63	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	Disp. 7977/15	LYNCH 3461/63	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0900 - <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 Aisina
Aisina 665/671
(C1087AA1), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUALITY PHARMA S.A.	Dispo.1943/16	GRAL. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000323-17-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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