



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

Disposición

Número: DI-2019-5454-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 5 de Julio de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000342-18-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000342-18-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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 sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 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 - 27/06/2019 06:46:24, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 27/06/2019 06:46:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF / 0 - 27/06/2019 06:46:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 27/06/2019 06:46:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 27/06/2019 06:46:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 27/06/2019 06:46:24 .

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 ELEA PHOENIX 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 - 27/06/2019 06:46:24 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 02/07/2019 09:35:48 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 02/07/2019 09:35:48 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° 1-0047-2000-000342-18-3

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.07.05 16:15:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIJIT 30715117564
Date: 2019.07.05 16:15:32 -0300

PROYECTO DE INFORMACION PARA PACIENTES

TOLBIN®

TRIFLURIDINA 15 mg – TIPIRACILO 6.14 mg

TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8.19 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **TOLBIN®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de utilizar **TOLBIN®**?
3. ¿Cómo tomar **TOLBIN®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **TOLBIN®**?
5. ¿Cómo conservar **TOLBIN®**?
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es **TRIFLURIDINA TOLBIN®** y para qué se utiliza?

Es un medicamento que se utiliza para algunos tipos de cáncer, que pertenece al grupo terapéutico de medicamentos citostáticos antimetabolito.

Este medicamento contiene dos sustancias activas:

- Trifluridina, que impide que las células cancerígenas se multipliquen.
- Tipiracilo, que permite que la trifluridina pueda actuar por más tiempo, ya que impide que la trifluridina sea rápidamente degradada por el organismo.

TOLBIN® está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal (cáncer de colon o recto) en pacientes adultos en alguna de las situaciones que se describen a continuación:

- Cuando el cáncer se dispersó a otra partes del cuerpo.
- Cuando otros tratamientos no han funcionado o cuando otros tratamientos no son adecuados para usted.

2. Antes de utilizar TOLBIN®

Qué personas no deben utilizar TOLBIN®

No debe tomar **TOLBIN®** si es alérgico a Trifluridina o Tipiracilo o a cualquier otro componente de este medicamento. Si no está seguro de esta situación consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene lactosa, por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la lactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Si no está seguro de esta situación consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Consulte a su médico antes de tomar TOLBIN®:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento si:

Si tiene alguna enfermedad en el hígado.

Si tiene alguna enfermedad en los riñones.

Antes de iniciar cada ciclo de tratamiento su médico le realizará un análisis de sangre para controlar sus células sanguíneas. Cada cuatro semanas comienza un ciclo nuevo de medicación.

También está recomendado que su médico le realice un análisis de orina antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento para controlar si aparecen proteínas en la orina (proteinuria), ya que este medicamento puede provocar proteinuria.

Este medicamento no debe ser utilizado en niños o adolescentes menores de 18 años.

Comunique a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente, o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye a medicamentos con receta, sin receta y la los medicamentos a base de plantas, debido a que Trifluridina -Tipiracilo puede afectar el modo de acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar el modo de acción de Trifluridina - Tipiracilo.

Si está tomando medicamentos para el tratamiento del VIH, como por ejemplo zidovudina, informe a su médico, ya que la zidovudina puede que no actúe apropiadamente si está tomando **TOLBIN®**. Consulte a su médico si debe cambiar a otro medicamento alternativo para el tratamiento del VIH.

En caso de duda consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Mientras esté tomando **TOLBIN®** no debe quedar embarazada debido a que este medicamento puede producir daños en el feto hasta 6 meses después de su utilización.

Se desconoce si Trifluridina - Tipiracilo reduce la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Por esta razón las mujeres que estén tomando anticonceptivos hormonales deben utilizar además un método anticonceptivo de barrera. Es decir, usted y su pareja deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trifluridina -Tipiracilo. Deben seguir con estas precauciones durante los seis meses siguientes a la interrupción o finalización del tratamiento. Si usted o su pareja queda embarazada durante ese período debe informar a su médico de forma inmediata.

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

Si queda embarazada, usted y su médico deben evaluar si los beneficios de del tratamiento con Trifluridina - Tipiracilo son mayores que el riesgo de daño fetal.

Se desconoce si Trifluridina - Tipiracilo pasa a la leche materna, por lo tanto, no debe amamantar si está bajo tratamiento con **TOLBIN®**.

Debido a que se desconoce si **TOLBIN®** afecta la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias, no conduzca ni utilice maquinarias o herramientas si presenta síntomas que afecten su capacidad para reaccionar y / o concentrarse.

3. ¿Cómo tomar **TOLBIN®**?

Debe seguir exactamente las instrucciones que su médico le indicó.

En caso de duda consulte a su médico o farmacéutico.

Su médico le indicará la dosis correcta para usted de acuerdo a su peso y a su altura. Le dirá la cantidad de comprimidos que debe tomar cada vez.

Deberá tomar una dosis dos veces al día, en general, los días 1 al 5 y los días 8 al 12 de cada ciclo de 4 semanas (o de 28 días) y después descansará 2 semanas. Este periodo de 4 semanas (o de 28 días) se llama un "ciclo". El programa específico de dosificación es el siguiente:

Semana 1

- Tome la dosis 2 veces al día durante 5 días (entre los días 1 al 5 del ciclo que comienza).

- Después descanse 2 días y no tome el medicamento.

Semana 2

- Tome la dosis 2 veces al día durante 5 días (entre los días 8 al 12 del ciclo).
- Después descanse 2 días y no tome el medicamento.

Semana 3

- No tome el medicamento.


Semana 4











- No tome el medicamento.

Luego empezará otra vez con otro ciclo de 4 semanas siguiendo el esquema anterior, de acuerdo a la indicación de su médico.

Calendario sugerido de administración de dosis de 28 días

 : tomar de día

 : tomar de noche

Día 1 	Día 2 	Día 3 	Día 4 	Día 5 	Día 6 Descanso	Día 7 Descanso
Día 8 	Día 9 	Día 10 	Día 11 	Día 12 	Día 13 Descanso	Día 14 Descanso
Día 15 Descanso	Día 16 Descanso	Día 17 Descanso	Día 18 Descanso	Día 19 Descanso	Día 20 Descanso	Día 21 Descanso
Día 22 Descanso	Día 23 Descanso	Día 24 Descanso	Día 25 Descanso	Día 26 Descanso	Día 27 Descanso	Día 28 Descanso

Los comprimidos de **TOLBIN®** se presentan en dos concentraciones. Su médico puede recetarle ambas concentraciones para llegar a la dosis que necesita.

Este medicamento se toma por boca (vía oral) y debe tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua. Debe tomar los comprimidos 1 hora después del desayuno y la cena.

Si olvidó tomar TOLBIN®

Si olvidó tomar una dosis converse con su médico.

No debe tomar una dosis doble para compensar la olvidada.

Si toma más TOLBIN® del que debe

Comuníquese inmediatamente con su médico o concurra inmediatamente a un centro asistencial llevando la caja de este medicamento.

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

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

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

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

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves (muchos de estos efectos adversos se detectan en pruebas analíticas de laboratorio - por ejemplo aquellos que afectan a sus células sanguíneas):

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

- Recuentos bajos de células sanguíneas: glóbulos blancos, rojos y/o plaquetas.
- Disminución de los glóbulos blancos que puede predisponer a infecciones graves.
- Disminución de glóbulos rojos. Los signos incluyen sensación de dificultad para respirar, cansancio o palidez.

-Disminución de plaquetas. Los signos incluyen cardenales o sangrado inusual.

-Vómitos y diarrea, que si son graves o persistentes pueden causar deshidratación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

-Disminución de los glóbulos blancos sumado a fiebre: Los signos incluyen escalofríos, fiebre, sudoración u otros signos de infección.

-Dolor de panza o abdomen.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- Infección grave que puede comprometer la vida (shock séptico)

-Acumulación del líquido en el abdomen.

-Colitis.

-Pancreatitis aguda.(inflamación del páncreas)

-Íleo y subíleo.

-Coágulos de sangre en los pulmones(embolia pulmonar). Los signos incluyen dificultad para respirar y dolor en el pecho o en las piernas.

-Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial, (se afecta el tejido de sostén o soporte del pulmón) en pacientes que reciben el medicamento en Japón. Los signos incluyen dificultad al respirar, falta de aire con tos o fiebre.

Alguno de estos efectos adversos graves puede provocar la muerte.

Otros efectos adversos

Comunique a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos. Muchos de los efectos adversos se detectan en pruebas analíticas – por ejemplo aquellos que afectan a sus células sanguíneas -. Su médico estará atento a estos efectos adversos en los resultados de sus pruebas analíticas.

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

-Disminución del apetito.

-Sentirse muy cansado (fatiga).

-Náuseas.

-Disminución del número de células de la sangre llamadas leucocitos (puede aumentar el riesgo de sufrir infecciones).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

-Fiebre.

-Pérdida de pelo.

- Pérdida de peso.
- Cambios en el gusto.
- Constipación.
- Mareos, dolor de cabeza.
- Malestar general.
- Niveles disminuidos de proteínas en sangre.
- Aumento de los niveles de bilirrubina en sangre (puede causar coloración amarillenta de la piel o los ojos).
- Aumento del número de células blancas de la sangre llamadas monocitos.
- Disminución del número de células blancas de la sangre llamadas linfocitos (puede aumentar su riesgo de padecer infecciones).
- Hinchazón de manos o piernas o pies.
- Enrojecimiento, hinchazón, dolor en las palmas de las manos y planta de los pies (síndrome de mano y pie).
- Entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies.
- Dolor o problemas en la boca.
- Hinchazón de las membranas mucosas (puede ser dentro de la nariz, boca, garganta, ojos, vagina, pulmones o intestino).
- Aumento en los niveles de enzimas del hígado.
- Proteínas en orina.
- Erupción, picor o piel descamativa, enrojecimiento de la piel.
- Tos, sensación de dificultad para respirar, infección de los senos nasales, garganta, vías respiratorias o pulmones, infección respiratoria.
- Problemas para dormir o conciliar el sueño.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas:

- Presión arterial alta o baja.
- Coágulos de sangre, por ejemplo en el cerebro o en las piernas.
- Resultados analíticos de laboratorio en sangre que indican problemas en la coagulación haciéndole sangrar más fácilmente.
- Latido cardíaco más perceptible, dolor en el pecho.
- Aumento o descenso anómalo de la frecuencia cardíaca.
- Cambios electrocardiográficos.
- Aumento de las células blancas sanguíneas.
- Aumento en el nivel de lactato deshidrogenasa en sangre.

-Niveles bajos de fosfatos, sodio, potasio o calcio en sangre.

-Niveles reducidos de células blancas sanguíneas llamadas granulocitos o monocitos (puede aumentar su riesgo de padecer infecciones).

Niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia), aumento de los niveles de sodio, urea, creatinina y potasio en su sangre.

Resultados analíticos de laboratorio en sangre indicando inflamación (proteína C-reactiva aumentada).

Dolor de oídos.

Mareo (vértigo).

Sangrado de nariz, problemas en los senos nasales.

Dolor de garganta, voz ronca, problemas con su voz.

Enrojecimiento, picor de los ojos, infección de los ojos, ojos llorosos.

Ojos secos.

Problemas de visión como visión borrosa, visión doble, pérdida de vista, cataratas.

Deshidratación.

Hinchazón abdominal, flatulencias, indigestión.

Dolor o inflamación en la parte alta o baja del tracto digestivo.

Inflamación, hinchazón o sangrado del intestino.

Inflamación e infección del intestino.

Inflamación o aumento del ácido en el estómago o esófago, reflujo.

Dolor en la lengua, pólipos dentro de la boca, úlceras de la boca, arcadas.

Mal aliento, caries dental, problemas de dientes o encías, encías sangrantes, infecciones de encía.

Piel seca.

Hinchazón o dolor en las articulaciones o en el dedo gordo del pie.

Dolor o sensación de pesadez en brazos o piernas.

Dolor, incluyendo dolor asociado al cáncer.

Dolor de huesos, dolor muscular, debilidad muscular o espasmos, dolor en tendones, nervios o ligamentos.

Sensación de frío.

Herpes (dolor y erupción vesicular en la piel sobre fibras nerviosas afectadas por inflamación nerviosa debido al virus herpes zoster).

Enfermedad del hígado.

Inflamación o infección de los conductos biliares, aumento en el diámetro de los conductos biliares.

Fallo renal.

Infecciones: bacterianas, víricas o fúngicas.

Inflamación o infección de su vejiga.

Alteraciones en los análisis de laboratorio en la orina, sangre en orina.

Problemas en la micción (retención de orina), pérdida de control de la vejiga (incontinencia).

Pie de atleta (infección fúngica de los pies, infecciones por levaduras).

Acumulación de fluidos en los pulmones.

Cambios en el ciclo menstrual.

Ansiedad.

Desmayo (síncope).

Sensación de quemazón, aumento o disminución desagradable del sentido del tacto y otros problemas neurológicos no graves.

Erupción intensa con picor, enrojecimiento de la piel, ampollas, descamación de la piel, habones, acné.

Sudoración mayor de lo habitual, sensibilidad a la luz, problemas en las uñas.

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

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

5. Conservación de TOLBIN®

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

No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TOLBIN®

Los principios activos son Trifluridina y Tipiracilo.

Cada comprimido recubierto de Tolbin® contiene: 15,0mg de Trifluridina y 6,14mg de Tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de Tipiracilo Clorhidrato). Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 6,00mg; ácido esteárico 1,20mg; lactosa hidratada csp 120,0mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,394mg; dióxido de titanio 0,468mg; polietilenglicol 0,684mg; talco 0,054mg.

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Trifluridina / Tipiracilo Elea Phoenix, comprimidos recubiertos
Proyecto de información para pacientes

Cada comprimido recubierto de Tolbin® contiene: 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (equivalente a 9,420 mg de Tipiracilo clorhidrato). Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 8,00mg; ácido esteárico 1,60mg; lactosa hidratada csp 160,0mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,189mg; dióxido de titanio 0,623mg, polietilenglicol 0,911mg; talco 0,073mg; colorante óxido de hierro rojo 0,004mg.

TOLBIN® 15 / 6.14 y 20 / 8.19 envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos (3 blisters de 10 comprimidos recubiertos cada uno).

MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO. ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRINGENTE CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Certificado N° xxxxx

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

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 10 de 10

PROYECTO DE PROSPECTO

TOLBIN®

TRIFLURIDINA 15 mg – TIPIRACILO 6.14 mg

TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8.19 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Tolbin® contiene: 15,0mg de Trifluridina y 6,14mg de Tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de Tipiracilo Clorhidrato). Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 6,00mg; ácido esteárico 1,20mg; lactosa hidratada csp 120,0mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,394mg; dióxido de titanio 0,468mg; polietilenglicol 0,684mg; talco 0,054mg.

Cada comprimido recubierto de Tolbin® contiene: 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (equivalente a 9,420 mg de Tipiracilo clorhidrato). Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 8,00mg; ácido esteárico 1,60mg; lactosa hidratada csp 160,0mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,189mg; dióxido de titanio 0,623mg; polietilenglicol 0,911mg; talco 0,073mg; colorante oxido de hierro rojo 0,004mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico, antimetabolito.

CÓDIGO ATC: L01BC59

INDICACIONES:

TOLBIN® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que hayan recibido tratamientos previos o que no sean considerados aptos para el tratamiento con terapias disponibles, incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-receptor EGF y anti-VEGF.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción

Tras su administración por vía oral, Trifluridina llega por vía circulatoria a las células cancerosas, las que la absorben. A nivel celular, es fosforilada por la timidina quinasa. Luego es metabolizada a un sustrato componente de ácido desoxirribonucleico (ADN), al que se incorpora. A partir de ese momento evita la

proliferación celular debido a la interferencia en el ADN que la incorporó. Por otra parte, la Trifluridina es degradada rápidamente por una TPasa y metabolizada por su primer paso hepático. Por ello se administra con un inhibidor de la TPasa, el hidrocloreuro de tipiracilo.

Farmacodinamia

Trifluridina - Tipiracilo presenta en estudios de laboratorio actividad antitumoral para células de cáncer colorrectal sensibles a 5-FU y otras líneas celulares resistentes al mismo. La incorporación de trifluridina al ADN de otras líneas tumorales indica que se mantiene constante ese mecanismo de acción.

No se ha observado que Trifluridina - Tipiracilo prolongue el intervalo QT/QTc en comparación con placebo.

Farmacocinética

Absorción: tras la administración oral de Trifluridina - Tipiracilo, se observó una absorción moderada gástrica (del 57%) y 3% se excretó en materia fecal. Tras la administración única oral, se llegó al máximo nivel plasmático en 2 a 3 horas.

No se observó acumulación de Trifluridina - Tipiracilo con la administración en forma de ciclos.

En los estudios clínicos Trifluridina - Tipiracilo se administró 1 hora después del desayuno y 1 hora después de la cena.

Distribución: después de su absorción, Trifluridina circula unida a proteínas plasmáticas en 96% con un volumen de distribución de 21 L. Tipiracilo se unió a proteínas un 8% y presentó un volumen de distribución aparente de 333 L.

Metabolismo y eliminación: Trifluridina se metaboliza casi totalmente por vía de la TPasa, formando un metabolito inactivo FTY. La eliminación se realizó por vía urinaria en un 27% y por vía fecal un 50%.

Insuficiencia renal: no se recomienda el uso de Trifluridina - Tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal. Durante la administración del medicamento es recomendable controlar la proteinuria periódicamente.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

TOLBIN® se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de una hora después del desayuno y la cena.

TOLBIN® debe ser indicado y prescripto por un médico experimentado en oncología.

Se recomienda una dosis inicial en adultos de 35 mg/m² de superficie corporal dos veces por día (70 mg en el día) que se puede construir con 1 comprimido de 15 mg/ 6.14 mg + 1 comprimido de 20 mg/ 8.19 mg por dosis oral administrada dos veces por día durante el 1º al 5º día y durante el 8º al 12º día de cada ciclo de 28 días. El tratamiento se mantendrá mientras se observen beneficios o hasta que aparezcan efectos adversos inaceptables.

En caso de buena tolerancia a la dosis inicial, la dosificación para el próximo ciclo se ajusta de acuerdo al área de superficie corporal (ASC) – ver tabla 1-. La dosis se debe redondear al incremento de 5 mg más cercano. La dosis máxima es de 80 mg de Trifluridina por dosis (160 mg por día). En caso de olvidar una dosis, el paciente no debe recuperarla.

Tabla 1. Cálculo de dosificación de acuerdo al área de superficie corporal (ASC)

ASC (m2)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día) 15 mg/6,14 mg	Comprimidos por dosis (2 veces al día) 20 mg/8,19 mg	Dosis total diaria(mg)
<1,07	35	1	1	70
1,07-1,22	40	0	2	80
1,23-1,37	45	3	0	90
1,38-1,52	50	2	1	100
1,53-1,68	55	1	2	110
1,69-1,83	60	0	3	120
1,84-1,98	65	3	1	130
1,99-2,14	70	2	2	140
2,15-2,29	75	1	3	150
≥2,30	80	0	4	160

El médico tratante puede decidir un ajuste de dosis individual, de acuerdo a la tolerabilidad y a los factores de riesgo de seguridad.

Pueden realizarse hasta 3 reducciones de dosis hasta llegar a una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día. Se desaconseja volver a aumentar las dosis después de haberlas reducido.

Según la aparición de toxicidad hematológica o en otros sistemas, las tablas siguientes exponen los criterios de interrupción, reducción y reanudación de la dosificación.

Tabla 2. Criterios de interrupción y de reiniciación de dosificación según toxicidad. Los criterios de reanudación se aplican al siguiente ciclo

Parámetro	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación
Neutrófilos	$<0.5 \times 10^9 / L$	$\geq 1.5 \times 10^9 / L$
Plaquetas	$<50 \times 10^9 / L$	$\geq 75 \times 10^9 / L$

Tabla 3. Dosificación según efectos adversos:

Reacciones adversas	Modificaciones de dosificación
<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia febril - Neutropenia $<0.5 \times 10^9 / L$ y/o trombocitopenia $<25 \times 10^9 / L$ Grado 4 que hace retrasar el comienzo del ciclo siguiente por más de 1 semana. - Reacciones adversas no hematológicas grado 3 ó 4, exceptuando náuseas y o vómitos o diarrea grado 3 controlables con antieméticos o anti diarreicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir dosificación hasta retorno de toxicidad a Grado 1 ó nivel basal. - Al reiniciar el tratamiento, reduzca el nivel previo en $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ por dosis. (ver tabla 4). - Las reducciones de dosis están permitidas hasta un nivel mínimo de $20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ dos veces al día - No incrementar la dosificación después de haberla reducido.

Tabla 4: Niveles de reducción de la dosificación

Dosis reducida	ASC (m^2)	Dosis en mg 2 veces al día	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis Total Diaria (mg)
			15/6,14 mg	20 / 8,19 mg	
Primer nivel de reducción de dosis de $35 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $30 \text{ mg}/\text{m}^2$					
30 mg/m^2	<1,09	30	2	0	60
	1,09-1,24	35	1	1	70
	1,25-1,39	40	0	2	80
	1,40-1,54	45	3	0	90
	1,55-1,69	50	2	1	100
	1,70-1,94	55	1	2	110
	1,95-2,09	60	0	3	120
	2,10-2,28	65	3	1	130
$\geq 2,29$	70	2	2	140	
Segundo nivel de reducción de dosis de $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $25 \text{ mg} / \text{m}^2$					
25 mg/m^2	<1,10	25	2	1	50*
	1,10-1,29	30	2	0	60
	1,30-1,49	35	1	1	70
	1,50-1,69	40	0	2	80
	1,70-1,89	45	3	0	90
	1,90-2,09	50	2	1	100
	2,10-2,29	55	1	2	110
	$\geq 2,30$	60	0	3	120

Nivel 3 de reducción de dosis de 25 mg/m² a 20 mg/m²

20 mg/m ²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14-1,34	25	2	1	50*
	1,35-1,59	30	2	0	60
	1,60-1,94	35	1	1	70
	1,95-2,09	40	0	2	80
	2,10-2,34	45	3	0	90
	≥2,35	50	2	1	100

Para la dosis total diaria de 50 mg se debe tomar 1 comprimido de 20/8.19mg a la mañana y 2 comprimidos de 15/6.14 mg a la tarde.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (Cr Cl 60 a 89 mL/min) o moderada (Cr Cl 30 a 59 mL/min) no se recomienda ajuste de la dosis inicial.

En pacientes con insuficiencia renal grave (Cr Cl inferior a 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal no se recomienda la administración de TOLBIN® ya que no se disponen de datos en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se recomienda ajuste de la dosis inicial.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no se recomienda la administración de TOLBIN® debido a que se observa una mayor incidencia de hiperbilirubinemia, si bien los datos son limitados.

Personas de mayor edad:

En pacientes de edad ≥ 65 años no se requiere ajuste de la dosis inicial.

En pacientes mayores de 75 años los datos de eficacia y seguridad son escasos.

Población pediátrica

En la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico el uso de TOLBIN® no es relevante.

Raza

No se requiere ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente.

CONTRAINDICACIONES:

TOLBIN® se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los componentes de su formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Tras la administración de este medicamento deben realizarse controles hematológicos dado que el efecto adverso ms grave es depresión de la médula ósea. Las manifestaciones de mielosupresión incluyeron anemia, neutropenia, leucopenia y plaquetopenia.

Se deben realizar recuentos hematológicos completos como mínimo antes de cada ciclo de tratamiento. Éste no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es menor a 1.5×10^9 /L, si el recuento de plaquetas es menor a 75×10^9 , o si el paciente presenta toxicidad no hematológica grado 3 o 4, como resultado de ciclos previos o sin haberse recuperado de estas. En estudios clínicos se han descrito cuadros infecciosos con depresión de médula ósea, que debieron ser tratados con antibióticos apropiados y administración de factor estimulante de colonias (G-CSF) en 9.4% de los pacientes.

Asimismo se ha observado sintomatología correspondiente a toxicidad gastrointestinal, como náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes con esta sintomatología deben ser controlados, teniendo en cuenta la posibilidad de desbalance hidroelectrolítico, reponiendo las pérdidas de fluido y electrolitos y administrando anti diarreicos o antieméticos según corresponda. Las modificaciones de dosis se realizarán de ser necesarias (ver tablas 1 a 4).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave, con clearance de creatinina < 30 ml/min o requiriendo diálisis, dado que el medicamento no ha sido estudiado en este tipo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal moderada presentan eventos adversos con mayor frecuencia y gravedad cuando se comparan con pacientes con insuficiencia renal leve. Debe controlarse con frecuencia especialmente la toxicidad hematológica en estos pacientes. Durante su administración debe controlarse la aparición de proteinuria antes y durante el tratamiento, mediante el uso de tiras reactivas urinarias.

No se recomienda el tratamiento con TOLBIN® en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave.

Este medicamento contiene lactosa, por lo que no debe administrarse en pacientes con antecedentes de intolerancia a la lactosa.

Prolongación del intervalo QT. No se observó prolongación de intervalo QT en un estudio ad hoc.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Por los estudios toxicológicos pre clínicos, se sabe que Trifluridina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres que reciban este tratamiento deben evitar el embarazo durante y hasta 6

meses después de haber sido tratadas con Trifluridina. Los hombres tratados también deben evitar la concepción de su pareja durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Las mujeres embarazadas no deben utilizar Trifluridina dado el riesgo de malformación fetal.

No se sabe si Trifluridina se excreta en la leche materna humana. Sin embargo, se ha observado su excreción por leche materna en animales de experimentación. Por ello se debe interrumpir la lactancia en caso de requerirse tratamiento con Trifluridina.

No se observaron alteraciones de la fertilidad en animales de experimentación. No se conoce su efecto en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y maquinarias

TOLBIN® no afecta la capacidad para conducir maquinarias; sin embargo puede aparecer cansancio, mareos, malestar u otros efectos secundarios durante el tratamiento, que pueden hacer riesgosa la conducción.

Carcinogénesis, mutagénesis y fototoxicidad

No se realizaron estudios a largo plazo en animales. Trifluridina fue genotóxico en un análisis bacteriano y de aberraciones cromosómicas en células de mamíferos, por lo que se considera que tiene potencial carcinogénico.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Estudios in vitro no indicaron que Trifluridina - Tipiracilo inhiba o incremente las formas de citocromo humano P450 (CYP).

Se observó que Trifluridina - Tipiracilo es sustrato de los transportadores de nucleósidos CNT2, ENT1 y ENT2 por lo que se debe tener precaución si se utilizan medicamentos que interactúan con estos transportadores. Asimismo Tipiracilo es sustrato de OCT2 y MATE1 por lo que la concentración de Tipiracilo puede aumentar si se administra concomitantemente con medicamentos que tengan efecto inhibitor sobre OCT2 y MATE1.

Se requiere precaución si debe administrarse con sustratos de la timidin quinasa como zidovudina que ejercen un efecto competitivo con el efector trifluridina, debiendo monitorearse la eficacia del antiviral y eventualmente considerar el cambio a otros antivirales que no sean sustrato de la timidin quinasa como lamivudina, zalcitabina, didanosina y avacavir.

No se conoce si Trifluridina - Tipiracilo puede interactuar con los anticonceptivos hormonales y reducir su eficacia. Por ello se recomienda que las pacientes utilicen un anticonceptivo de barrera adicionalmente a los hormonales.

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas ms frecuentes que provocaron cambios en la dosificación de Trifluridina - Tipiracilo fueron neutropenia, deterioro general, anemia, neutropenia febril, fatiga, diarrea y disnea.

En un estudio de fase III, realizado con Trifluridina - Tipiracilo en 533 pacientes con carcinoma metastásico de colon, se observaron las reacciones adversas que pueden verse en la tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en un estudio clínico en pacientes con cáncer de colon metastásico.

Clasificación por órganos	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infecciones respiratorio tracto	Shock séptico Enteritis Colecistitis Gripe Infección urinaria Gingivitis Herpes zóster Tiña del pie Candidiasis Infección bacteriana Infección
Neoplasias benignas o malignas incluyendo quistes y pólipos			Dolor oncológico
Trastornos de sangre y sistema linfático	Neutropenia, Leucopenia, Anemia Trombocitopenia	Neutropenia febril Linfopenia Monocitosis	Pancitopenia Granulocitopenia Monocitopenia Leucocitosis
Trastornos del metabolismo y nutrición	Apetito disminuido	Hipoalbuminemia	Deshidratación Hiperglucemia Hiperpotasemia Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia

			Hipocalcemia Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica Mareos Cefalea	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Sincope Parestesia Ardor Letargia
Trastornos oculares			Disminución de agudeza visual Visión borrosa Diplopía Cataratas Conjuntivitis Ojos secos
Trastornos del oído y laberinto			Vértigo Molestia en el oído
Trastornos cardíacos			Angina de pecho Arritmias Palpitaciones
Trastornos vasculares		Rubefacción	Embolia Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Embolia pulmonar Derrame pleural Rinorrea Disfonía Dolor oro faríngeo Epistaxis
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor Abdominal Constipación Estomatitis Alteración oral	Enterocolitis hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis aguda Ascitis Íleo Sub-íleo Colitis Gastritis Reflujo gástrico Esofagitis Vaciamiento gástrico alterado Distensión abdominal Inflamación anal Ulceración bucal Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico Proctalgia

			Pólipo bucal Hemorragia gingival Glositis Enfermedad periodontal Trastorno dental Arcadas Flatulencia Olor del aliento
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	Hepatotoxicidad Dilatación del conducto biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodistesia palmo plantar Erupción cutánea Alopecia Prurito Piel seca	Exfoliación de la piel Urticarias Reacción de foto sensibilidad Eritema Acné Hiperhidrosis Ampollas Trastornos de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.			Hinchazón articular Artralgia Dolor óseo Mialgia Dolor musculoesquelético Pérdida de fuerza muscular Espasmos musculares Dolor en una extremidad Sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Fallo renal Cistitis Trastornos miccionales Hematuria Leucocituria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastorno mensual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia Edema Inflamación de mucosa Malestar general	Deterioro general físico Dolor Sensación de cambio de la temperatura corporal Xerosis
Análisis complementarios		Aumento de enzimas hepáticas Aumento de Fosfatasa alcalina Pérdida de peso	Aumento de creatininemia QT prolongado RIN aumentado Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada Urea aumentada LDH elevada Proteínas totales disminuidas

Los pacientes mayores de 65 años tuvieron mayor incidencia de eventos adversos que los menores de esa edad en neutropenia grado 3 y 4 (48 vs 30%), anemia grado 3 (26% vs 12%) leucopenia grado 3 ó 4 (26 vs 18%), trombocitopenia grado 3 ó 4 (9 vs 2%).

Se observaron más infecciones en los pacientes tratados con trifluridina tipiracilo (5,6%) que en los pacientes controles (1,9%). En cuanto a proteinuria, también fue mas elevada que en los controles (2,8 vs 1,5%).

El efecto de la radioterapia se notó con un aumento ligeramente mayor de eventos adversos con respecto a los que no la recibieron: reacciones hematológicas 54,6 vs 49,2%. (Incluyendo neutropenia febril).

SOBREDOSIFICACIÓN:

La principal complicación por sobredosis es la mielosupresión.

No se conoce antídoto para una sobredosis por Trifluridina - Tipiracilo.

En caso de sobredosificación se debe recibir atención médica, que debe incluir medidas de apoyo oportunas y terapia personalizada tendientes a corregir los signos clínicos y sus posibles complicaciones.

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

- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

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

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo: 30 comprimidos recubiertos (3 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y
PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO. ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al
cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de
ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-
333-1234

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Certificado N° xxxxx

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

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 12 de 12

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

TOLBIN®
TRIFLURIDINA 15 mg – TIPIRACILO 6.14 mg

Comprimidos recubiertos

Lote: **Vencimiento:**


anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472


anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

TOLBIN®
TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8.19 mg

Comprimidos recubiertos

Lote:

Vencimiento:

anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472

anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

TOLBIN®

TRIFLURIDINA 15 mg – TIPIRACILO 6.14 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Tolbin® contiene: 15,0mg de Trifluridina y 6,14mg de Tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de Tipiracilo Clorhidrato). Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 6,00mg; ácido esteárico 1,20mg; lactosa hidratada csp 120,0mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,394mg; dióxido de titanio 0,468mg; polietilenglicol 0,684mg; talco 0,054mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo: 30 comprimidos recubiertos (3 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno)

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Certificado N° xxxxx

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

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253


anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472


anmat

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

TOLBIN®

TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8.19 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Tolbin® contiene: 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (equivalente a 9,420 mg de Tipiracilo clorhidrato). Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 8,00mg; ácido esteárico 1,60mg; lactosa hidratada csp 160,0mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,189mg; dióxido de titanio 0,623mg, polietilenglicol 0,911mg; talco 0,073mg; colorante óxido de hierro rojo 0,004mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo: 30 comprimidos recubiertos (3 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno)

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Certificado N° xxxxx

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Lemos 2809, Los Polvorines

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472


anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253


anmat



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

10 de julio de 2019

DISPOSICIÓN N° 5454

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

CERTIFICADO N° 58999**TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000342-18-3****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

TRIFLURIDINA 15 mg - TIPIRACILO 6,14 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 7,065 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	656968
TRIFLURIDINA 20 mg - TIPIRACILO 8,19 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 9,42 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	656971



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

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, 05 DE JULIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 5454

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58999

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TOLBIN

Nombre Genérico (IFA/s): TRIFLURIDINA - TIPIRACILO

Concentración: 15 mg - 6,14 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TRIFLURIDINA 15 mg - TIPIRACILO 6,14 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 7,065 mg

Excipiente (s)
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 6 mg NÚCLEO 1
ACIDO ESTEARICO 1,2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA HIDRATADA CSP 120 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2,394 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,468 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,684 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,054 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

Presentaciones: 30

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

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

Código ATC: L01BC59

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, antimetabolito.

CÓDIGO ATC: L01BC59

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TRIFLURIDINA TIPIRACILO ELEA PHOENIX® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que hayan recibido tratamientos previos o que no sean considerados aptos para el tratamiento con terapias disponibles, incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-receptor EGF y anti-VEGF.

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

b) Acondicionamiento primario:

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

c) Acondicionamiento secundario:

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Nombre comercial: TOLBIN

Nombre Genérico (IFA/s): TRIFLURIDINA - TIPIRACILO

Concentración: 20 mg - 8,19 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

TRIFLURIDINA 20 mg - TIPIRACILO 8,19 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 9,42 mg

Excipiente (s)

ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 8 mg NÚCLEO 1
ACIDO ESTEARICO 1,6 mg NÚCLEO 1
LACTOSA HIDRATADA CSP 160 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,623 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,911 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,073 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,004 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 3,189 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

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

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: L01BC59

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, antimetabolito.

CÓDIGO ATC: L01BC59

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TRIFLURIDINA TIPIRACILO ELEA PHOENIX® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que hayan recibido tratamientos previos o que no sean considerados aptos para el tratamiento con terapias disponibles, incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-receptor EGF y anti-VEGF.

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

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1400
(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

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

c) Acondicionamiento secundario:

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

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000342-18-3



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