



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

Disposición

Número: DI-2017-9818-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-005918-16-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005918-16-8 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial MYVITLA, ingrediente farmacéutico activo IXAZOMIB, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente Ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada Ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su

autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.”

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que sin perjuicio por ello, durante la evaluación se presentaron nuevos estudios clínicos terminados de “Fase III” para el tratamiento de Mieloma Multiple en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

Que por la información de Estudios de Fase III presentados, así como el certificado de Libre Venta de un País de Anexo I del Decreto 150/92, la Comisión de Registro Bajo Condiciones Especiales, considera que la inscripción de la especialidad medicinal MYVITLA/ Ixozamib se evaluó en el marco del art 4° del nombrado Decreto.

Que en este sentido, a fojas 2353 a 2360 y 2593 a 2594 obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas intervinientes informan que los estudios fármaco- dinámicos y fármaco- toxicológicos así como los estudios de farmacología clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Gestión de Riesgo ha sido aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) de EEUU aprobó el producto en noviembre de 2015, y que la EMA (European Medicine Agency) hizo lo propio en enero de 2015.

Que la evidencia de comercialización presentada es de Canadá, país de anexo I del decreto 150/92.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió un informe favorable.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92 y las prescripciones de la Ley 16.463 las características especiales del IFA IXAZOMIB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA) y por la EMA, corresponde otorgar el Registro bajo el marco del decreto 150/92, artículo 4to.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información pertinente para demostrar la seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM por un plazo de 5 años con un plan de gestión de riesgo, a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que de acuerdo a las características de esta nueva especialidad medicinal, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera

asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA'S), incluidos en la presente Disposición, en los términos y condiciones establecidos.

Que continuando con el proceso de implementación del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos iniciado por la Resolución M.S. N° 435/11 y Disposición ANMAT N° 3683/11, esta Administración Nacional dictó normativa complementaria, entre ella la Disposición ANMAT N° 1831/12 (modificada por la Disposición ANMAT N° 10564/2016), la cual en lo pertinente estableció que " Toda nueva especialidad medicinal que en el futuro se registre y que no tenga similar en el país, cualquiera sea su ingrediente farmacéutico activo (IFA), deberá cumplir con las exigencias previstas en la presente Disposición". (Artículo 12).

Que de acuerdo a lo informado por las áreas técnicas intervinientes, se desprende que corresponde incorporar al producto cuya inscripción se solicita en el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos previsto por la Disposición ANMAT N° 3683/11.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), de la especialidad medicinal de nombre comercial MYVITLA y nombre genérico IXAZOMIB, la que será importada a la República Argentina por TAKEDA PHARMA S.A., con los datos identificatorios característicos que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Acéptanse los textos del Proyecto de Rótulo, según consta en el anexo IF-2017-18476567- APN-DERM#ANMAT; Información para Prescriptor, según consta en el anexo IF-2017-18477538-APN-DERM#ANMAT; información para pacientes, según consta en el anexo IF-2017-18477650-APN-DERM#ANMAT y el Informe del Plan de Gestión de Riesgo, según consta en el anexo IF-2017-18476605-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3° - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°”

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de 5 años, contando a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 7° - Incorpórese el producto MYVITLA/IXAZOMIB de TAKEDA PHARMA S.A. al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 8 ° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifiquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL.

Nombre comercial: MYVITLA

Nombre/s genérico/s: IXAZOMIB.

Nombre o razón social: TAKEDA PHARMA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: AndersonBrecon (UK) Limited-Unidad 1, Talgarth Business Park-Trefecca-Talgarth Brecon Powys, LD3 0PQ-Reino Unido. (Acondicionamiento Primario y Secundario); AndersonBrecon (UK) Limited-Unidades 2-7, Wye Valley Business Park Brecon Road-Hay-on-Wye, Hereford, HR3 5PG- Reino Unido. (Acondicionamiento Primario y Secundario Alternativo).

Pais de Origen: Alemania

Pais de procedencia: Alemania.

Pais de consumo: CANADÁ

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: MYVITLA.

Clasificación ATC: L01XX50.

Indicación/es autorizada/s: En combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Concentración/es: 2.3 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Citrato de ixazomib (equivalente a ixazomib) 3,29 (2,3) mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 65,66 mg; Talco 0,70 mg; Estearato de magnesio 0,35 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister DE CLORURO DE POLIVINILO-ALUMINIO/ALUMINIO (PVC-A1/A1).

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: MYVITLA.

Clasificación ATC: L01XX50.

Indicación/es autorizada/s: En combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Concentración/es: 3 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Citrato de ixazomib (equivalente a ixazomib) 4,30 (3,0) mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 64,65 mg; Talco 0,70 mg; Estearato de magnesio 0,35 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister DE CLORURO DE POLIVINILO-ALUMINIO/ALUMINIO (PVC-A1/A1).

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: MYVITLA.

Clasificación ATC: L01XX50.

Indicación/es autorizada/s: En combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Concentración/es: 4 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Citrato de ixazomib (equivalente a ixazomib) 5,7 (4,0) mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 107,5 mg; Talco 1,2 mg; Estearato de magnesio 0,6 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster DE CLORURO DE POLIVINILO-ALUMINIO/ALUMINIO (PVC-A1/A1).

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005918-16-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.09.11 12:04:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.11 12:04:41 -0300

Proyecto de Rotulo MYVITLA 4 mg



MYVITLA[®]

IXAZOMIB 4 mg

Cápsulas duras

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

Uso Oral

FÓRMULA:

Citrato de bezomib (equivalente a bezomib) 5.7 (4.0) mg

Excipientes: celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio

POSOLÓGIA: Según prescripción médica

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Mantenga las cápsulas en su envase original. La cápsula no debe ser removida hasta justo antes de ser tomada.

Producto citotóxico.

Contenido:

Un envase conteniendo 3 cápsulas duras

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Leer el prospecto antes de su uso.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Elaborado en: Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg – Alemania

Acondicionado en: AndersonBrecon (UK) Limited. - Reino Unido

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Lote:

Vto:


SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
TAKEDA PHARMA S.A.


ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2017-18476567-APN-DERM#ANMAT

Proyecto de Rotulo MYVITLA 3 mg



MYVITLA[®]

IXAZOMIB 3 mg

Cápsulas duras

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

Uso Oral

FÓRMULA:

Citrato de ixazomib (equivalente a ixazomib) 4.30 (3.0) mg

Excipientes: celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio

POSOLOGÍA: Según prescripción médica

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Mantenga las cápsulas en su envase original. La cápsula no debe ser removida hasta justo antes de ser tomada.

Producto citotóxico.

Contenido:

Un envase conteniendo 3 cápsulas duras

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Leer el prospecto antes de su uso.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Elaborado en: Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg – Alemania

Acondicionado en: AndersonBrecon (UK) Limited. - Reino Unido

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

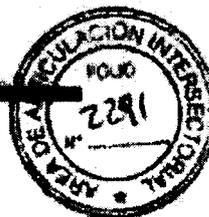
Lote:

Vto:


SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
TAKEDA PHARMA S.A.


ROBANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.
IF-2017-18476567-APN-DERM#ANMAT

Proyecto de Rotulo MYVITLA 2.3 mg



MYVITLA[®]
IXAZOMIB 2.3 mg
Cápsulas

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

Uso Oral

FÓRMULA:

Citrato de ixazomib (equivalente a ixazomib) 3.29 (2.3) mg
Excipientes: celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio

POSOLOGÍA: Según prescripción médica

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.
Mantenga las cápsulas en su envase original. La cápsula no debe ser removida hasta justo antes de ser tomada.
Producto citotóxico.

Contenido:

Un envase conteniendo 3 cápsulas duras

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Leer el prospecto antes de su uso.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Elaborado en: Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg – Alemania
Acondicionado en: AndersonBrecon (UK) Limited. - Reino Unido

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Lote:

Vto:


SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
TAKEDA PHARMA S.A.


ROSANNA JIMENEZ
ABOGADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2017-18476567-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18476567-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Agosto de 2017

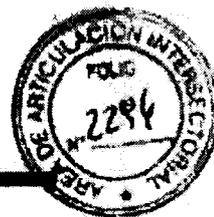
Referencia: 1-47-5918-16-8 PGR TAKEDA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.29 16:32:25 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.29 16:32:26 -03'00'



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

MYVITLA™

IXAZOMIB 4 mg, 3 mg y 2.3 mg

Cápsulas duras

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cápsulas duras de 4 mg de MYVITLA
Cápsulas duras de 3 mg de MYVITLA
Cápsulas duras de 2.3 mg de MYVITLA

Componentes	4 mg	3 mg	2.3 mg
Citrato de ixazomib (equivalente a ixazomib)	5.7 (4.0)	4.30 (3.0)	3.29 (2.3)
Celulosa microcristalina	107.5	64.65	65.66
Talco	1.2	0.70	0.70
Estearato de magnesio	0.6	0.35	0.35
Peso total (mg)	115.0	70.00	70.00
Cubierta de la cápsula de gelatina dura impresa	-	-	-

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros antineoplásicos, código ATC: L01XX50

INDICACIONES

MYVITLA está indicado en combinación con lenalidomida y doxorrubicina para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Ixazomib es un inhibidor oral del proteasoma, altamente selectivo y reversible. Ixazomib se une a e inhibe de manera preferencial la actividad de tipo quimotripsina de la subunidad beta 5 del proteasoma 20S.

El ixazomib indujo la apoptosis de varios tipos de células tumorales in vitro. El ixazomib demostró citotoxicidad in vitro contra las células de mieloma de los pacientes que habían recibido después de tratamientos previos múltiples, incluyendo el bortezomib, lenalidomida y doxorrubicina. La combinación del ixazomib y la lenalidomida demostró efectos citotóxicos sinérgicos en múltiples líneas celulares de mieloma. In vivo, el ixazomib demostró actividad antitumoral en varios modelos de xenoinjerto tumoral, incluyendo modelos del mieloma múltiple.

El ixazomib también altera el microambiente de la médula ósea. In vitro, el ixazomib inhibió la proliferación de las células de mieloma co-cultivadas con células estromales de la médula ósea. El ixazomib demostró un efecto antiangiogénico en una valoración de formación del tubo capilar in vitro. El ixazomib promovió la osteoblastogénesis y la actividad de los osteoblastos, además inhibió la osteoclastogénesis y la actividad de osteoclastos in vitro. Además, ixazomib previno la pérdida ósea en un modelo de mieloma múltiple in vivo de ratón.


ROSANNA JIMENEZ

página 1 de 13

2017/18/07/38-APN-DERM/ANMAT



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

Electrofisiología cardíaca

MYVITLA no prolonga el intervalo QTc en exposiciones clínicamente relevantes basadas en los resultados de un análisis farmacocinético-farmacodinámico de datos de 245 pacientes. En la dosis de 4 mg, el cambio de la media a partir de los valores iniciales en QTcF está estimada en 0.07 msec (IC del 90%: -0.22, 0.36) del análisis basado en el modelo.

No hubo una relación discernible entre la concentración de los niveles y el intervalo RR que sugiera que no había un efecto significativo clínicamente de MYVITLA sobre la frecuencia cardíaca.

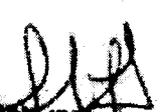
Eficacia y seguridad clínica

La eficacia y seguridad de MYVITLA en combinación con lenalidomida y dexametasona se evaluó en un estudio de superioridad, internacional aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multicentro fase 3 en pacientes con mieloma múltiple en recidiva y/o resistente al tratamiento que recibieron al menos una línea de tratamiento previo. Un total de 722 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir la combinación de MYVITLA, lenalidomida y dexametasona (N=360; régimen de MYVITLA) o placebo, lenalidomida y dexametasona (N=362; régimen de placebo) hasta la evolución de la enfermedad o toxicidad insoportable. La aleatorización se estratificó de acuerdo al número previo de tratamientos (1 vs 2 o 3), el Sistema Internacional de Estadificación (estado I o II vs III) y tratamiento previo con un inhibidor de proteasoma (expono o no expono previamente). Los pacientes inscritos en el ensayo tenían mieloma múltiple que fue medido por la paraproteína en el suero, orina o por medio de mediciones de anticuerpos ligeros libres y cuya enfermedad era resistente al tratamiento, incluyendo una resistencia primaria (por ejemplo, nunca respondieron al tratamiento previo), tuvieron una recidiva después de la primera terapia o tuvieron una recidiva y fue resistente a cualquier tratamiento previo. También se incluyeron pacientes que cambiaron tratamientos antes de la progresión de la enfermedad así como aquellos con trastornos cardiovasculares controlados. Los pacientes resistentes a lenalidomida o inhibidores de proteasoma fueron excluidos del estudio.

Se recomendó la tromboprotectiva para los pacientes en todos los grupos de tratamiento de acuerdo con la ficha técnica de la lenalidomida. Los medicamentos concomitantes, como analgésicos, antivirales y antibióticos se administraron a los pacientes según el criterio del médico como profilaxis y/o manejo de los síntomas.

Los pacientes recibieron 4 mg de MYVITLA o placebo en los días 1, 8 y 15 más lenalidomida (25 mg) en los días 1 hasta el 21 y dexametasona (40 mg) en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. Los pacientes con insuficiencia renal recibieron una dosis inicial de lenalidomida de acuerdo con las indicaciones de su ficha técnica. El tratamiento continuó hasta la evolución de la enfermedad o efectos secundarios insoportables.

La tabla 1 resume las características iniciales del paciente y las características de la enfermedad en el estudio. Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad estaban balanceadas y eran comparables entre los regímenes del estudio.


ROSANNA QUIÑEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


SONIA BUTER
DIRECCIÓN TÉCNICA
EN FARMACIA
18.02.17.18.137.14

IF-2017-18477538-APN-DERM#ANMAT



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

Tabla 1: Características iniciales del paciente y de la enfermedad

	MYVELLA + lenalidomida y dexametasona (N = 360)	Placebo + lenalidomida y dexametasona (N = 362)
Características del paciente		
Mediana de edad en años (rango)	66 (28, 91)	66 (28, 89)
Sexo (% masculino/femenino)	56/42	56/44
Grupo de edad (% < 65 / > 65 < 75 / > 75 años)	47/40/13	47/35/17
Raza n (%)		
Blanca	310 (86)	301 (83)
Negra	7 (2)	6 (2)
Asiática	30 (8)	34 (9)
Otra o no especificada	13 (4)	21 (6)
Estado de ejecución según el ECOG, n (%)		
0 o 1	336 (93)	334 (92)
2	18 (5)	24 (7)
Ausente	6 (2)	4 (1)
Depuración de creatinina, n (%)		
< 30 ml/min	5 (1)	5 (1)
30 a 59 ml/min	74 (21)	95 (26)
≥ 60 ml/min	281 (78)	261 (72)
Características de la enfermedad		
Tipo de metástasis (%), n/N/ambos tipos	35/21/70	35/13/25
Estado del sistema según el ISS, n (%)		
Estado I o II	315 (87)	320 (88)
Estado III	45 (13)	42 (12)
Tratamientos previos n (%)		
Mediana (rango)	1 (1, 3)	1 (1, 3)
1	234 (62)	217 (60)
2 o 3	126 (35)	145 (40)
Estado al inicio n (%)		
En recidiva	276 (77)	280 (77)
Resistente al tratamiento*	42 (12)	40 (11)
En recidiva y resistente al tratamiento	41 (11)	42 (12)
Tipo de tratamiento anterior n (%)		
Cualquier inhibidor de proteasoma [†]	249 (69)	253 (70)
Con bortezomib	248 (69)	250 (69)
Con carfilzomib	1 (< 1)	4 (1)
Cualquier fármaco inmunomodulador (IMiD) [‡]	193 (54)	204 (56)
Con taldomida	157 (44)	170 (47)
Con lenalidomida	44 (12)	44 (12)
Con melfalan	293 (81)	291 (80)
Trasplante de células madre	212 (59)	199 (55)
Cirugía		
Alto riesgo (eliminación del [17], [4:14] y/o [14:16] del [17])	75 (21)	62 (17)
Sin alto riesgo	36 (10)	33 (9)
Sin alto riesgo	285 (79)	300 (83)
Osteopenia con lesiones líticas presentes al inicio del estudio	254 (71)	249 (69)

*Primaria resistente al tratamiento, definida como la mejor respuesta de la enfermedad estable o la estabilidad de la enfermedad en todas las líneas de tratamiento previo, se documentó en 7% y 6% de los pacientes en el régimen de MYVELLA y el de placebo, respectivamente.

[†]El sujeto representa una vez cada tipo de tratamiento.

IF-2017-18477558-APN-DERM#ANMAT

ROSANNA JIMENEZ
 APOCRADA LEGAL

página 3 de 13
SOÑIA GUTTER
 SUBDIRECCIÓN TÉCNICA



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (FFS, por sus siglas en inglés) de acuerdo con los Criterios de Respuesta Uniformes del Consenso del Grupo de Trabajo Internacional del Melanoma (IWWG) 2011 como se evaluó a través de un comité de revisión cegado e independiente (IRC) con base en los resultados del laboratorio central. La respuesta fue evaluada cada 4 semanas hasta la evolución de la enfermedad. En el primer análisis especificado previamente, y en el final con propósito de análisis estadístico (la mediana de seguimiento de 14.7 meses y el número de ciclos de 13) el régimen de MYVITLA demostró resultados significativamente superiores con una mejora en la mediana de FFS de aproximadamente 6 meses. En este análisis, los pacientes que recibieron el régimen de MYVITLA vivieron significativamente más tiempo sin que su enfermedad avanzara comparados con otros pacientes en el régimen de placebo. Los resultados de la FFS se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de la supervivencia libre de progresión y respuesta en pacientes de melanoma múltiple tratados con MYVITLA o placebo en combinación con Levodopa y Dexametasona (Población del análisis por intención de tratar)

	MYVITLA + levodopa y dexametasona (N= 369)	Placebo + levodopa y dexametasona (N= 369)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos, n (%)	129 (35)	157 (43)
Mediana (meses)	28.5	14.7
valor de p*	0.012	
Razón de riesgo [†] (IC de 95%)	0.74 (0.587, 0.939)	
Tasa de respuesta global (ORR) [‡] , n (%) (Evaluación independiente)	282 (76.3)	259 (71.5)
Respuesta completa (CR) + Muy buena respuesta parcial (VGPR), n (%)	173 (46.1)	141 (38)
Categoría de la respuesta, n (%)		
CR	42 (11.7)	24 (6.6)
VGPR	131 (34.4)	117 (32.3)
Respuesta parcial (PR)	109 (29.3)	118 (32.6)
Tiempo de respuesta, meses		
Mediana	1.1	1.9
Duración de la respuesta [§] , meses		
Mediana	20.5	13.6

*El valor p está basado en la prueba de rango logarítmico estratificada.

†La razón de riesgo está basado en un modelo de regresión de Cox estratificado de riesgo proporcional. Una razón de riesgo menor a 1 indica una ventaja para el régimen de MYVITLA.

‡ORR= CR+PR incluyendo sRC y VGPR

§Basado en los pacientes que responden en la población con respuesta evaluable

El régimen de MYVITLA demostró una mejora estadísticamente significativa en la mediana de la FFS comparada con el régimen placebo como se ve a continuación en la Figura 1.

Figura 1: Gráficos de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar

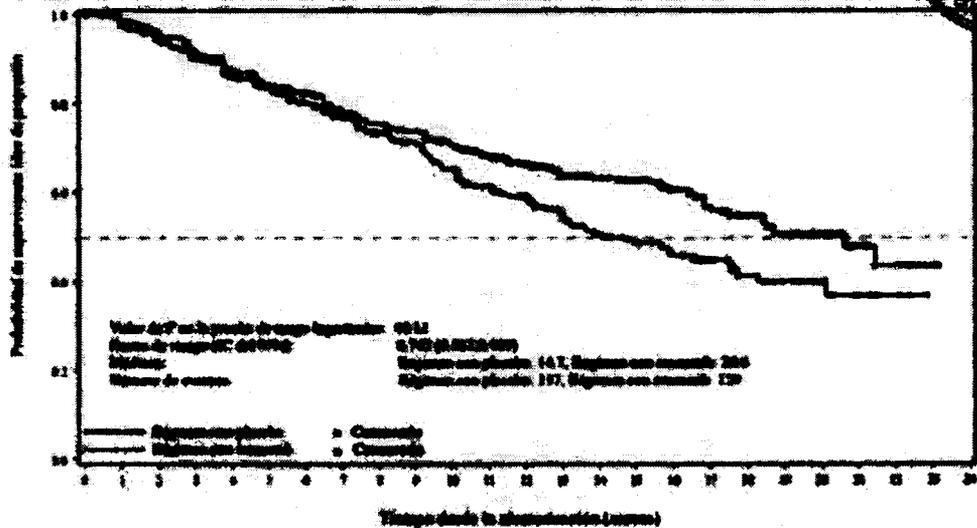

ROSANNA JIMENEZ
 APODERADA LEGAL
 GERENTE DE ASUNTOS REGULADORES
 TANEDA PHARMA S.A.



SONIA GUTIERREZ
 INGENIERA QUÍMICA
 S.A. N. 1.017
 T*IF-2017-18477538-APN-DERM#ANMAT



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR



No. de pacientes en riesgo	312	300	289	280	268	254	244	237	226	216	205	197	189	180	171	161	151	141	131	121	111	101	91	81	71	61	51	41	31	21	11	1	0	0	
Regimen con placebo	300	289	280	268	254	244	237	226	216	205	197	189	180	171	161	151	141	131	121	111	101	91	81	71	61	51	41	31	21	11	1	0	0		
Regimen con tratamiento																																			

Se realizó un análisis preliminar planificado de OS de seguimiento de 23 meses con un 35% del número de eventos requerido para el análisis final de la OS: se registraron 81 muertes en el régimen de MYVITRA y 90 muertes en el régimen de placebo. No se demostró un beneficio en la OS. La mediana de supervivencia global no fue alcanzada en ninguno de los regímenes. Al mismo tiempo, se realizó un análisis no deductivo de la PFS. Los resultados (la mediana estimada de PFS fue 20 meses para el régimen de bazonib y 15.9 meses para el régimen de placebo) fueron consistentes con la conclusión de efecto de tratamiento positivo como se demostró en el análisis primario de PFS.

Ciento treinta y siete pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo, eliminación del cromosoma 17: del(17), translocación de los cromosomas 4 y 14: t(4:14), o de los cromosomas 14 y 16: t(14:16), se inscribieron en el estudio de fase 3. Sesenta y nueve de estos pacientes tenían del(17). El efecto del tratamiento fue positivo en pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo. En el momento del análisis primario de la PFS, la mediana de la PFS en los pacientes con del(17) fue de 21.4 meses en el régimen de MYVITRA en comparación con 9.7 meses en el régimen de placebo. La mediana PFS en la población en general de alto riesgo (del(17), t(4:14) y/o t(14:16)) también fue 21.4 meses en el régimen de MYVITRA en comparación con 9.7 meses en el régimen de placebo.

En el momento del análisis intermedio planificado de OS, más muertes se produjeron en pacientes con del(17) que recibieron el régimen de placebo (45%) en comparación con los pacientes que recibieron el régimen de MYVITRA (25%). Además, hubo más muertes en pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo recibiendo el régimen de placebo (39%) en comparación con los pacientes que recibieron el régimen de MYVITRA (26%).

La calidad de vida según la evaluación de las puntuaciones globales de salud (EORTC QLQ-C30 y MY-20) era mantenido durante el tratamiento y fue similar en ambos regímenes de tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, las concentraciones máximas plasmáticas de bazonib se alcanzaron aproximadamente una hora después de la administración. La media de la biodisponibilidad oral absoluta es de 50%. La AUC del bazonib se incrementa en una dosis de manera proporcional sobre un rango de dosis de 6.2 a 10.6 mg.

La administración con una comida rica en grasas disminuyó la AUC del bazonib en un 28% en comparación con la administración después del ayuno nocturno.

IF-2017-18477538-APN-DERM#ANMAT

Distribución

El bazonib se une al 99% de las proteínas plasmáticas y se distribuye en los eritrocitos con una media de AUC sangre-plasma de 10. El volumen de distribución en estado estable es de 343

0000



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

Eliminación

El izononib exhibe un perfil de disposición multi-exponencial. Con base en un análisis de PK de la población, la depuración sistémica (CL) fue aproximadamente de 1,85 L/hr con una variabilidad interindividual del 40%. La semivida terminal ($t_{1/2}$) del izononib fue de 9,5 días. Se observó la acumulación de aproximadamente 2 veces en la AUC con la dosis oral semanal en el día 15.

Metabolismo

Después de la administración oral de una dosis radiomarcada, el 70% del material relacionado con el fármaco correspondió al izononib. Se espera que el mayor mecanismo para la depuración del izononib sea el metabolismo por las múltiples enzimas de CYP y las proteínas no-CYP. A concentraciones clínicamente relevantes del izononib, los estudios *in vitro* que emplean isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano indican que algunas enzimas específicas contribuye predominantemente para el metabolismo de izononib y algunas proteínas CYP contribuye al metabolismo general. En concentraciones que cubren las observadas clínicamente, el izononib fue metabolizado por múltiples isoenzimas de CYP con contribuciones relativas estimadas de 3A4 (42.3%), 1A2 (26.1%), 2B6 (16.0%), 2C8 (6.0%), 2D6 (4.8%), 2C19 (4.8%) y 2C9 (<1%).

Excreción

Tras la administración de una sola dosis oral de 14 C-izononib a 5 pacientes con cáncer avanzado, el 63% de la radioactividad administrada se excretó en la orina y el 22% en las heces. El izononib sin cambios representó < 3.3% de la dosis administrada recuperada en la orina.

Poblaciones especiales

Edad, sexo, raza

No se registró un efecto clínicamente significativo de la edad (rango 23-91 años), el sexo, el área de superficie corporal (rango 1.2-2.7 m²) o la raza en relación a la depuración de izononib sobre la base del análisis PK de la población.

Insuficiencia hepática

La PK del izononib es similar en pacientes con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total $>$ 1-1.5 x ULN y cualquier AST) con base en los resultados de un análisis PK de la población.

La PK del izononib se caracterizó en pacientes con función hepática normal a 4 mg (N=12), insuficiencia hepática moderada a 2.3 mg (bilirrubina total $>$ 1.5-3 x ULN, N=13) o insuficiencia hepática severa en 1.5 mg (bilirrubina total $>$ 3 x ULN, N=18). La AUC normalizada de la dosis sin considerar fue 27% más alta en pacientes con insuficiencia hepática comparada con pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia renal

La PK del izononib es similar en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina \geq 30 mL/min) con base en los resultados de un análisis PK de la población.

La PK del izononib se caracterizó en una dosis de 3 mg en pacientes con función renal normal (depuración de creatinina $>$ 90 mL/min, N=18), insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<$ 30 mL/min, N=14) o ERT que requiere diálisis (N=6). Sin considerar su AUC fue 38% más alta en pacientes con insuficiencia renal severa o ERT que necesitaba diálisis en comparación con pacientes con función renal normal. Las concentraciones de izononib antes y después de la diálisis medidas durante la sesión de hemodilísis fueron similares, sugiriendo que el izononib no es dializable.

Interacciones farmacológicas

Efecto de otros medicamentos sobre MYVITLA

Inductores potentes del CYP3A

La coadministración de MYVITLA con rifampicina disminuyó la C_{max} del izononib en 54% y la AUC en 74%.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración de MYVITLA con claritromicina no resultó en un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica al izononib. La C_{max} de izononib se redujo en un 4% y la AUC aumentó en un 11%.

IF-2017-18477538-APN-DERM#ANMAT

0000

0000



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

Inhibidores potentes del CYP1A2

La coadministración de MYVITLA con inhibidores potentes de CYP1A2 no resultó en un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica al isonazid con base en un análisis farmacocinético (PK) de la población.

Efecto de MYVITLA sobre otros medicamentos

No se espera que MYVITLA produzca interacciones entre medicamentos por medio de la inhibición o inducción del CYP. Isonazid no es un inhibidor reversible ni dependiente del tiempo de CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4/5. El isonazid no induce la actividad de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5 o los niveles de la proteína inmunoreactiva correspondiente.

Interacciones basadas en el transportador

No se espera que MYVITLA cause interacciones entre medicamentos mediadas por el transportador. El isonazid es un sustrato de baja afinidad a la glicoproteína P (P-gp). El isonazid no es un sustrato de BCRP, MRP2 y OATP₁ hepáticos. El isonazid no es un inhibidor de P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT)2, transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, MATE1 o MATE2-K.

Farmacología y método de administración

Farmacología

MYVITLA en combinación con Isonazid y dexametasona

La dosis inicial recomendada de MYVITLA es una capsula de 4 mg administrada oralmente una vez a la semana en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de Isonazid es de 25 mg administrados diariamente en los días 1 al 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 40 mg administrados en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Programa de desescalada: MYVITLA tomado con Isonazid y dexametasona

Ingesta del medicamento

	Ciclo de 28 días (un ciclo de 4 semanas)							
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2 a 7	Día 8	Días 9 a 14	Día 15	Días 16 a 21	Día 22	Días 23 a 28
MYVITLA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isonazid	<input type="checkbox"/>	Diario	<input type="checkbox"/>	Diario	<input type="checkbox"/>	Diario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dexametasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para obtener información adicional sobre la Isonazid y dexametasona, refiérase a la información de dichos productos.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1,000/mm^3$.
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75,000/mm^3$.
- Las toxicidades no hematológicas deben, a criterio del médico, recuperarse en la condición inicial del paciente o \leq Grado 1.

El tratamiento debe continuar hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas u olvidadas

En caso de que una dosis de MYVITLA sea olvidada o se aplique, debe tomarse sólo si la siguiente dosis programada es ≥ 72 horas de distancia. Una dosis olvidada no debe tomarse dentro de las 72 horas de la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe repetirse, sino que debe esperar a tomar la próxima dosis.

Modificaciones de la dosis

[Handwritten signature]

página 7 de 13
 BIOGEN SUITE



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

Los pasos de reducción de la dosis de MYVITLA se presentan en la Tabla 3 y las indicaciones de modificación se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 3: Pasos para la reducción de la dosis de MYVITLA debido a Reacciones Adversas

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Suspender
4 mg	3 mg	2.3 mg	

*La dosis más baja recomendada es de una capsule de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, insuficiencia renal severa o Enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis.

Se recomienda un enfoque de modificación de dosis alternada para el MYVITLA y la lamivudina debido a las toxicidades de trombocitopenia y erupción que se superponen. Para estas toxicidades el primer paso de la modificación de dosis es suspender/retardar la lamivudina. Consulte los pasos para la reducción de dosis para estas toxicidades y neuropatía en la ficha técnica de la lamivudina.

Tabla 4: Indicaciones para la modificación de la dosis de MYVITLA en combinación con lamivudina y dexametasona

Toxicidades hematológicas	Acciones recomendadas
Trombocitopenia (recuento de plaquetas)	
Recuento de plaquetas < 30,000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda MYVITLA y la lamivudina hasta que el recuento de plaquetas sea \geq a 30,000/mm³. Después de la recuperación reanude la lamivudina en la próxima dosis más baja de acuerdo a su ficha técnica y reanude MYVITLA a su dosis más reciente. Si el recuento de plaquetas disminuye a < de 30,000/mm³ de nuevo, suspenda MYVITLA y la lamivudina hasta que el recuento de plaquetas sea \geq a 30,000/mm³. Después de la recuperación, reanude MYVITLA a la próxima dosis más baja y reanude la lamivudina a su dosis más reciente.*
Toxicidades no hematológicas	
Erupción	
Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda la lamivudina hasta que el erupción se restablezca a \leq Grado 1. Después de la recuperación, reanude la lamivudina a la siguiente dosis más baja según su ficha técnica. Si se produce de nuevo erupción de grado 2 o 3, suspenda MYVITLA y la lamivudina hasta que el erupción se restablezca a \leq grado 1. Después de la recuperación, reanude MYVITLA a la próxima dosis más baja y reanude la lamivudina a su dosis más reciente.*
Grado 4	Interrumpa el régimen de tratamiento
Neuropatía periférica	
Neuropatía periférica grado 1 con dolor o neuropatía periférica grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda MYVITLA hasta que la neuropatía periférica se restablezca a \leq Grado 1 sin dolor o sea el valor inicial del paciente. Después del restablecimiento, reanude MYVITLA en su dosis más reciente.
Neuropatía periférica grado 2 con dolor o neuropatía periférica grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda MYVITLA. Las toxicidades deben, a criterio del médico, generalmente restablecerse a la condición inicial del paciente o \leq a un Grado 1 antes de reanudar el tratamiento con MYVITLA. Después del restablecimiento, reanude MYVITLA a la dosis próxima más baja.
Neuropatía periférica grado 4	Interrumpa el régimen de tratamiento
Otras toxicidades no hematológicas	
Otras Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda MYVITLA. Las toxicidades deben, a criterio del médico, en términos generales, volver a las condiciones del estado inicial del paciente o al Grado 1 o más bajo antes de reanudar la administración de MYVITLA.

DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

[Handwritten signature]

ANMAT

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

Si la toxicidad se atribuye a MYVITLA, reanudar la administración de MYVITLA a la dosis siguiente más baja luego de la recuperación.

*Para incidentos adicionales, revisar la modificación de las dosis de lamivudina y MYVITLA.

*Clasificación basada en los Criterios comunes de toxicología del Instituto Nacional de Cáncer (CTCAE) versión 4.03.

Medicamentos concomitantes

La profilaxis antiviral debe ser considerada en pacientes que están siendo tratados con inmunosupresión para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster. Los pacientes incluidos en los estudios con inmunosupresión quienes recibieron profilaxis antiviral tuvieron una menor incidencia de la infección de herpes zoster en comparación con los pacientes que no recibieron profilaxis.

Poblaciones especiales de pacientes

Adultos

Con base en los resultados de un análisis farmacocinético (PK) de la población, no es necesario un ajuste de la dosis de MYVITLA para pacientes mayores de 65 años.

En estudios de MYVITLA, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre pacientes menores de 65 años y en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MYVITLA en adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de MYVITLA para pacientes con insuficiencia renal leve (bilirrubina total \leq al límite superior al normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ al LSN o bilirrubina total $>$ a 1- 1.5 x LSN y cualquier AST) con base en los resultados de un análisis farmacocinético de la población. Se recomienda una dosis más baja de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ a 1.5 a 3 x LSN) o severa (bilirrubina total $>$ a 3 x LSN) con base en los resultados de un estudio PK (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de MYVITLA para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina \geq 30 ml/min) con base en los resultados de un análisis PK de la población. Se recomienda una dosis más baja de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<$ a 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal (ERT) que requiere diálisis con base en los resultados de un estudio PK. MYVITLA no es dializable y por lo tanto puede ser administrado sin importar el tiempo de diálisis (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Consulte el resumen de las características de la lamivudina para las recomendaciones de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

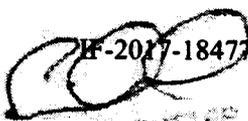
Método de administración

MYVITLA debe tomarse una vez a la semana el mismo día y aproximadamente a la misma hora durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas. MYVITLA debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida (ver sección propiedades farmacocinéticas). Se debe tragar la cápsula entera con agua. No se debe masticar la cápsula, masticarse, ni abrirse.

Contraindicaciones

No se conocen.


ROSALVA JIMÉNEZ
APODERADA LEGAL


2017-18477538-APN-DERM#ANMAT
pagina 9 de 15



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

Advertencias especiales y precauciones de uso

Trombocitopenia

Se ha informado que se presenta trombocitopenia con MYVITLA con valores mínimos de plaquetas que ocurren típicamente entre los días 14 a 21 de cada ciclo de 28 días y el restablecimiento de los valores iniciales al inicio del siguiente ciclo. El 1% de los pacientes bajo el régimen con MYVITLA y el 1% de los pacientes bajo el régimen con el placebo tuvieron un recuento de plaquetas $\leq 10,000/mm^3$ durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes tuvo un recuento de plaquetas $\leq 5000/mm^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia dio lugar a la suspensión de uno o más de los tres medicamentos en $< 1\%$ de los pacientes en el régimen de MYVITLA y el 2% de los pacientes en el régimen de placebo. La trombocitopenia no ocasionó un aumento de los eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas (ver sección toxicología).

Los recuentos de plaquetas se deben supervisar al menos una vez al mes durante el tratamiento con MYVITLA. Se debe considerar una supervisión más frecuente durante los primeros tres ciclos de acuerdo a la fecha técnica de la localidad. La trombocitopenia se puede manejar con modificaciones de la dosis y transfusiones de plaquetas de acuerdo con los lineamientos médicos estándar.

Efectos adversos gastrointestinales

Se ha dado informe de diarrea, náuseas y vómitos con MYVITLA, a veces se requiere el uso de antieméticos y medicamentos antidiarreicos y atención de apoyo. La diarrea provocó la suspensión de uno o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen con MYVITLA y $< 1\%$ de los pacientes en el régimen con placebo. Se debe ajustar la dosis para síntomas graves (Grados 3 y 4) (ver sección toxicología).

Embarazo

MYVITLA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada basado en el mecanismo de acción y en los resultados en los animales. Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben ser advertidas de evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con MYVITLA. Si MYVITLA se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando MYVITLA, debe ser informado del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial de quedar embarazadas que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MYVITLA y durante 90 días después de la última dosis. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben utilizar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera (ver sección de Embarazo y De Datos Preclínicos sobre seguridad).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores potentes del CYP3A

No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A con MYVITLA (como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y Hierba de San Juan (en inglés: St. John's Wort))

Inhibidores potentes del CYP3A

No se requiere una modificación de la dosis para el MYVITLA con coadministración con inhibidores potentes del CYP3A.

Inhibidores potentes del CYP1A2

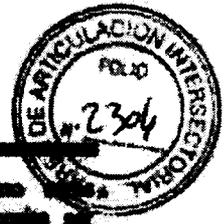
No se requiere una modificación de la dosis para el MYVITLA con coadministración con inhibidores potentes del CYP1A2.

Embarazo y lactancia

Embarazo

MYVITLA puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto potencial de MYVITLA sobre el embarazo o el desarrollo del embrión o el feto; sin embargo, los estudios embrio-fetales en animales han demostrado que MYVITLA tiene potencial para causar letalidad embriofetal. Las mujeres deben ser informadas acerca del posible riesgo para el feto y de evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con MYVITLA.

Los pacientes masculinos y femeninos en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por 90 días después del tratamiento. Cuando MYVITLA se administra junto con



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

dermatosis, que es conocido por ser un inductor de CYP3A4 débil a moderado así como enzimas y transportadores, el riesgo de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales merece ser considerado. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales orales deben utilizar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Lactancia

Se desconoce si MYVITLA o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con MYVITLA.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe información sobre los efectos de MYVITLA en la capacidad de manejar o utilizar maquinaria. La fatiga y mareos se han observado en los estudios clínicos. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir o utilizar máquinas si experimentan cualquiera de estos síntomas.

Efectos adversos

Estudios Clínicos

La población de seguridad del estudio clínico en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyó a 720 pacientes con mieloma múltiple en recidiva y/o en relapso al tratamiento, que recibieron MYVITLA en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de MYVITLA; N=360) o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de placebo; N=360).

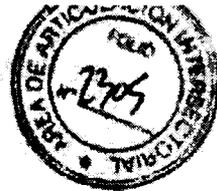
Las reacciones adversas descritas con más frecuencia (> 20%) en los regímenes de MYVITLA y placebo fueron diarrea (42% vs. 36%), estreñimiento (34% vs. 25%), trombocitopenia (28% vs. 14%), neuropatía periférica (28% vs. 21%), náusea (26% vs. 21%), náusea postprandial (25% vs. 18%), vómito (22% vs. 11%) y dolor de espalda (21% vs. 16%). Se describieron reacciones adversas graves en ≥ 2% de los pacientes incluyendo a la trombocitopenia (2%) y diarrea (2%). Para cada reacción adversa, uno o más de los tres medicamentos fue suspendido en ≤ 1% de los pacientes en el régimen de MYVITLA.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa al medicamento (RAM) y está basada en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): 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); desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con MYVITLA en combinación con lenalidomida y dexametasona (Todos los grados, grado 3 y grado 4)

Clasificación por órganos y sistemas/Reacciones Adversas	Reacciones adversas (todos los grados)	Reacciones adversas grado 3	Reacciones adversas grado 4
Infecciones e infecciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Herpes Zoster	Frecuentes	Poco frecuentes	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático			
Trombocitopenia*	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía periférica*	Muy frecuentes	Frecuentes	
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes	
Estreñimiento	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Náusea	Muy frecuentes	Frecuentes	
Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes	

IF-2017-184/7558-APN-DERM#ANMAT



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	Muy frecuentes	Frecuentes

*Notez Reacciones adversas al medicamento incluidas como términos prohibidos entre las que se detallan en ModBIA versión 16.8.
Representa un conjunto de términos prohibidos.

Erupción cutánea

La erupción cutánea ocurrió en el 19% de los pacientes del régimen de MYVITLA comparado con el 17% de los pacientes en el régimen de placebo. La mayoría de los eventos de erupción cutánea fueron de grado 1 o grado 2. Se informó sobre una erupción cutánea de grado 3 en el 3% de pacientes en el régimen de MYVITLA comparado con el 1% de pacientes en el régimen de placebo y no hubo reacciones adversas serias de grado 4 o de erupción cutánea a través del estudio en fase 3. El tipo de erupción cutánea más frecuente descrita en ambos regímenes fue el maculopápulas y el macular. La erupción cutánea ocasionó la interrupción de uno o más de los tres medicamentos en < 1% de los pacientes en ambos regímenes.

Se han dado informes de eventos cutáneos con tembloración y disestesias.

Neuropatía periférica

La mayoría de reacciones adversas de neuropatía periférica fueron grado 1 y grado 2. Se notificaron reacciones adversas de grado 3 de neuropatía periférica en el 2% en ambos regímenes; no se presentaron reacciones adversas graves o grado 4. La reacción notificada con más frecuencia fue la neuropatía sensorial periférica (19% y 14% en el régimen con MYVITLA y placebo, respectivamente). No se notificó neuropatía motora periférica de ninguna frecuencia en ninguno de los regímenes (< 1%). La neuropatía periférica provocó la suspensión de uno o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en ambos regímenes.

Otros eventos adversos

Fuera del estudio de fase 3, se notificaron los siguientes eventos adversos serios cuyo causalidad no ha sido establecida: dermatitis neuroalérgica fibril aguda (Síndrome de Sweet), síndrome de Stevens Johnson, síndrome transverso, síndrome de mielopatía posterior reversible, síndrome de hús tumoral y péptico transfosfoptosis trombótica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Caracterización mutagenética, alteración de la fertilidad

MYVITLA no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa en bacterias (ensayo de Ames) tampoco fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de células ósea de ratones. MYVITLA fue considerado positivo en una prueba de clastogenicidad in vitro en linfocitos en sangre periférica humana. Sin embargo, el MYVITLA fue negativo en una prueba cometa en ratones, en la cual el porcentaje de la cola de ADN se evaluó en el estómago y el hígado. Por lo tanto, el peso de la evidencia respalda que MYVITLA no presenta un riesgo genotóxico. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con MYVITLA.

MYVITLA ocasionó toxicidad subclínica en ratas y conejos preñados solo a dosis tóxicas para la madre y a exposiciones que fueron un poco más altas que las observadas en pacientes recibiendo la dosis recomendada. Los estudios de fertilidad, desarrollo embrionario temprano y toxicología pre y post natal no se llevaron a cabo con MYVITLA, sin embargo la evaluación de los tejidos reproductivos se llevó a cabo en los estudios de toxicidad general. No hubo efectos debido al tratamiento con MYVITLA en los órganos reproductivos de machos y hembras en estudios de hasta 6 meses de duración en ratas y hasta 9 meses de duración en perros.

Toxicología y farmacología sistémica

En estudios de toxicidad general subclínica llevados a cabo en ratas y perros, los órganos objetivo incluyeron el tracto gastrointestinal (GI), tejidos linfáticos y el sistema nervioso. Los resultados del GI incluyeron anemia y diarrea, incrementos en los parámetros de leucocitos y cambios microscópicos (como 2016-18477519-ADN-0151-0015) inflamación neutrofílica, necrosis de una sola célula y erosión/ulceración). La toxicidad del sistema linfático se caracterizó por la disminución del número de linfocitos/madronea (incluyendo la médula ósea), infiltración neutrofílica y necrosis de células individuales. Los efectos en el sistema nervioso fueron observados principalmente en perros a dosis orales ≥

0000



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

0.1 mg/kg (2 mg/m²) e hicieron hallazgos microscópicos de degeneración neuronal mínima a leve de la raíz simpática dorsal, ganglios periféricos (glándula salival) y los ganglios de órgano terminal y degeneración mínima secundaria axonal/fibra nerviosa, degeneración de los nervios y tractos secundarios en las columnas dorsales de la médula espinal. En el estudio de 9 meses (30 ciclos) en perros donde el régimen de dosis imita el régimen clínico (ciclos de 28 días), los efectos microscópicos neuronales fueron generalmente de naturaleza mínima y sólo se observaron a 0.2 mg/kg (4mg/m²; AUC 163 1940 h⁻¹mg/ml). La mayoría de los hallazgos en los órganos objetivo mostró recuperación parcial o completa tras la suspensión del tratamiento con la excepción de hallazgos neuronales en el ganglio de la raíz dorsal lumbar y columna dorsal. La ausencia de degeneración neuronal en curso en los ganglios periféricos y la presencia de cambios degenerativos secundarios en las fibras nerviosas y los axones es consistente con falta de toxicidad persistente.

Con base en estudios con animales se afirma que el MYVITLA no causa la hemoconesfilia. Además, los estudios no clínicos de seguridad farmacológica y evaluaciones, ambas in vitro (en células tipo MRC5) e in vivo, demostraron que no hubo efectos del MYVITLA en las funciones cardiovascular o respiratorias.

Sobredosis

No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con MYVITLA. En caso de una sobredosis, se debe supervisar al paciente por las reacciones adversas y proporcionar la atención de apoyo adecuada.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Opcionalmente otros centros de intoxicaciones.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

PRESENTACIONES

Envases con 1 ó 3 cápsulas duras.

Instrucciones de uso/manipulación

Ixazomib es citotóxico. Las cápsulas no deben abrirse o triturarse. El contacto directo con el contenido de la cápsula debe ser evitado. En caso de rotura de la cápsula, evitar el contacto directo del contenido de la cápsula con la piel o los ojos. Si se produce el contacto con la piel, lavar bien con jabón y agua. Si se produce el contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Mantenga las cápsulas en su envase original. La cápsula no debe ser removida hasta justo antes de ser tomada.

Fecha de revisión del texto:

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado en: Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg - Alemania

Acondicionado en: AndersonBrecon (UK) Limited. - Reino Unido

TAKEDA PHARMA S.A.

Tromador 4890 - Buenos Aires - Argentina. Director Técnico: Sonia Sattor, Farmacóloga.

IF-2017-18477538-APN-DERM#ANMAT

LÍNEA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA GRATUITA

0800-444-3322

ROSARIO GUTIÉRREZ



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18477538-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Agosto de 2017

Referencia: 1-47-5918-16-8 Info Prescriptor Takeda

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.29 16:36:50 -0300

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.29 16:36:51 -0300



Proyecto de Información para el paciente

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MYVITLA™

IXAZOMIB 4 mg, 3 mg y 2.5 mg

Cápsulas duras

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea este prospecto con cuidado antes de comenzar a tomar el medicamento, ya que éste contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera.
- Este medicamento se le ha recetado a usted solamente. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlas, aun cuando sus síntomas de la enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si presenta algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

¿Qué es MYVITLA y para qué se utiliza?

¿Qué es MYVITLA?

MYVITLA contiene citrato de ixazomib que se convierte en ixazomib, un 'inhibidor del proteasoma'.

¿Para qué se utiliza MYVITLA?

MYVITLA se utiliza para tratar a adultos con un tipo de cáncer de la médula ósea llamado 'mieloma múltiple'. Se utiliza en personas que han recibido al menos otro tratamiento para el mieloma múltiple.

¿Qué es el mieloma múltiple?

El mieloma múltiple es un cáncer de la sangre que afecta a cierto tipo de célula llamada célula plasmática. Las células plasmáticas son un tipo de célula de la sangre que normalmente produce proteínas para combatir infecciones. Las personas con mieloma múltiple tienen células plasmáticas cancerosas, también llamadas células mielomiosas que pueden dañar los huesos. La proteína producida por las células de mieloma puede dañar los riñones. El tratamiento para el mieloma múltiple consiste en tratar de matar a las células de mieloma y reducir los síntomas de la enfermedad.

Los proteasomas digieren proteínas en las células y son importantes para la supervivencia de las células. Debido a que las células de mieloma producen muchas proteínas, éstas se pueden eliminar mediante inhibidores de proteasoma.

¿Qué necesita saber antes de comenzar a tomar MYVITLA?

No tome MYVITLA:

- Si usted es alérgico al ixazomib, boro o a alguno de los otros ingredientes de este medicamento.
- Si no está seguro(a) de que las condiciones anteriores aplican a usted, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera antes de tomar MYVITLA.

Advertencias y precauciones

IF-2017-18477650-APN-DERM#ANMAT

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermera antes de tomar MYVITLA si:

- tiene antecedentes de sangrado
- tiene náusea, vómito y/o diarrea persistentes

página 1 de 4



Proyecto de información para el paciente

- padece o ha padecido problemas de hígado o riñón

Las mujeres deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con MYVITLA. MYVITLA se utiliza en combinación con lenalidomida. Consulte en el prospecto de la lenalidomida las advertencias graves sobre el uso de ésta durante el embarazo.

Niños y adolescentes

No se recomienda utilizar MYVITLA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y MYVITLA

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, tomó recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto es porque MYVITLA puede afectar la forma en la que funcionan otros medicamentos. También, otros medicamentos pueden afectar la manera en la que funciona MYVITLA.

MYVITLA con alimentos

MYVITLA debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de los alimentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, piensa que pueda estar embarazada o piensa embarazarse, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si MYVITLA puede dañar al feto.

Tanto los hombres, como las mujeres que recibieron MYVITLA deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos, durante y hasta 3 meses (90 días) después del tratamiento. Hágale saber a su médico inmediatamente en caso de que usted o su pareja quede embarazada mientras recibe MYVITLA.

Se desconoce si MYVITLA se transmite a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si usted tomará MYVITLA o dará pecho. No se deben hacer ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

No existe información sobre los efectos de MYVITLA en la capacidad de manejar o utilizar máquinas.

¿Cómo tomar MYVITLA?

MYVITLA debe ser recetado por un médico con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple. Siempre tome este medicamento exactamente en la dosis que el médico señala.

MYVITLA se utiliza con otros dos medicamentos llamados 'lenalidomida' (un medicamento que afecta el funcionamiento de su sistema inmunológico) y 'dexametasona' (un medicamento antiinflamatorio). Estos medicamentos se utilizan para tratar a los adultos con mieloma múltiple.

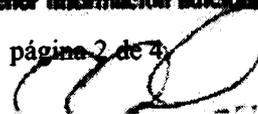
MYVITLA, lenalidomida y dexametasona se toman en ciclos de tratamiento.

- Cada ciclo dura 28 días (4 semanas).

La dosis recomendada de MYVITLA es de 4 mg tomados oralmente una vez a la semana en el mismo día durante las primeras 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. La dosis recomendada de lenalidomida es de 25 mg tomados diariamente en las 3 primeras semanas de un ciclo de 4 semanas. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg tomados una vez a la semana en el mismo día cada semana de un ciclo de 4 semanas.

Debe leer los prospectos que vienen con los otros medicamentos para obtener información adicional sobre su uso y efectos.


ENCUENTRO INTERSECTORIAL





Proyecto de Información para el paciente

Su médico puede ajustar la dosis de MYVITLA o de estos otros medicamentos, basándose en cualquier efecto secundario que se produzca o si tiene problemas de riñón o hígado.

¿Cómo y cuándo tomar MYVITLA?

- Tome MYVITLA al menos una hora antes o al menos dos horas después de los alimentos.
- Trague la cápsula entera con agua. No aplaste, mastique o abra la cápsula.
- No entre en contacto directo con el contenido de la cápsula. En caso de que se rompa la cápsula, no levante polvo durante la limpieza. Si ocurre el contacto, lave la piel con abundante agua y jabón.

Si toma más MYVITLA del que debe

Si usted toma más MYVITLA del que debiera, debe hablar con su médico o ir de inmediato al hospital. Lleve el envase del medicamento con usted.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Duración del tratamiento con MYVITLA

Debe continuar con los ciclos de tratamiento hasta que su médico le diga que los suspenda.

Si olvida tomar MYVITLA

Si olvida una dosis o la retrasa, debe tomar la dosis siempre y cuando la próxima dosis esté programada a más de 3 días (72 horas) de distancia. No tome una dosis perdida si está dentro de 3 días (72 horas) de la próxima dosis programada.

Si usted vomita después de tomar una dosis, no repita la dosis; resuma la dosis en el próximo período programado.

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

Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Efectos secundarios graves que pueden afectar a 1 de 10 personas:

- recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia) que pueden incrementar el riesgo de hemorragia nasal y hematomas
- Diarrea

Efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Diarrea
- Náuseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia) que pueden incrementar el riesgo de hemorragia nasal y hematomas
- Entumecimiento, hormigueo o ardor en manos o pies (neuropatía periférica)

IF-2017-18477650-APN-DERM#ANMAT

página 3 de 4

D.P.R.



Proyecto de información para el paciente

- Inflamación de las piernas o pies (edema periférico)
- Dorsalgia
- Sarpullido que puede causar comezón en algunas áreas o en todo el cuerpo
- Síntomas similares a los del resfriado (infección del tracto respiratorio superior)

Informe de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

¿Cómo almacenar MYVITLA?

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No lo congele.

Almacene las cápsulas en el empaque original. Retire la cápsula justo antes de tomar la dosis.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la caja de cartón. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Si nota cualquier daño o signos de manipulación en el empaque del medicamento, no lo utilice.

No tire ningún medicamento al desagüe ni a la basura doméstica.

Contenido del envase e información adicional

¿Qué contiene MYVITLA?

- Citrato de buzomil
- y otros ingredientes que incluyen celulosa microcristalina, estearato de magnesio y talco.

¿Cuál es el contenido del envase?

Cada empaque de cartón individual contiene una cápsula. Envase con 1 ó 3 cápsulas.

Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

TAKEDA PHARMA S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina.

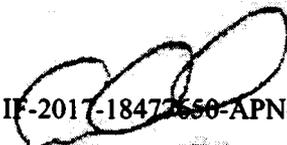
Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

LÍNEA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA GRATUITA

0800-444-3322

Ante cualquier inconveniente con el producto, usted puede llamar la línea que está en la página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/financiamiento/registro/modificar.asp> o llamar a ANMAT respondiendo 0800-333-1234.


ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


IF-2017-18473650-APN-DERM#ANMAT

SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
página 4 de 4



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18477650-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Agosto de 2017

Referencia: 1-47-5918-16-8 Takeda Info Paciente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.29 16:37:24 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.29 16:37:24 -03'00'

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de **MYVITLA** presentado el 07/04/2017 por expediente 1-47-5918-16-8 en respuesta a corte de plazo del 28/03/2017, con los datos que se detallan a continuación:

Nombre comercial: **MYVITLA**

Ingrediente farmacéutico activo: **IXAZOMIB**

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: **TAKEDA PHARMA S.A.**

Nº Certificado: **en trámite**

Registro bajo Condiciones Especiales: **No**

Forma farmacéutica: **Cápsulas Duras**

Indicación propuesta: está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Concentración/es: 2.3 mg, 3 mg y 4 mg

Origen del producto: Sintético

País de Origen: Industria Alemana

Vía de administración: Oral

Condición de expendio: Venta bajo receta archivada

Cuestiones de Seguridad

1) Riesgos identificados importantes:

- Trombocitopenia
- Trastornos gastrointestinales severos (náuseas, vómitos y diarrea)
- Neuropatía periférica

2) Riesgos potenciales importantes:

- Reacciones cutáneas graves
- Infección por herpes zoster
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

3) Información faltante importante:

- Embarazo/lactancia
- Seguridad a largo plazo

Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

1) Actividades de Farmacovigilancia

- a) Farmacovigilancia de Rutina
- b) Farmacovigilancia Adicional:

- Estudios clínicos en curso (C16010 Y C16019) para evaluar seguridad a largo plazo. Se prevé la finalización de estos estudios de F III en Diciembre de 2018 y 2019, respectivamente.

2) Actividades de Minimización de Riesgo

- a) Rutina: Prospecto
- b) Adicional: ninguna

Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT
Buenos Aires, 25 de Abril de 2017



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

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2017-18476605-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Agosto de 2017

Referencia: 1-47--5918-16-8 Takeda Info PGR

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.29 16:32:37 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.29 16:32:37 -03'00'



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES

CERTIFICADO N° **58472**

Expediente N°: 1-0047-0000-005918-16-8

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de trámite Art. 4° del Decreto N° 150/92, por TAKEDA PHARMA S.A., se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MYVITLA

Nombre/s genérico/s: IXAZOMIB.

Nombre o razón social: TAKEDA PHARMA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: AndersonBrecon (UK) Limited-Unidad 1, Talgarth Business Park-Trefecca-Talgarth Brecon Powys, LD3 0PQ-Reino Unido. (Acondicionamiento Primario y Secundario); AndersonBrecon (UK) Limited-Unidades 2-7, Wye Valley Business Park Brecon Road-Hay-on-Wye, Hereford, HR3 5PG- Reino Unido. (Acondicionamiento Primario y Secundario Alternativo).

País de Origen: Alemania

País de procedencia: Alemania.

País de consumo: CANADÁ

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: MYVITLA.

Clasificación ATC: L01XX50.

Indicación/es autorizada/s: En combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Concentración/es: 2.3 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Citrato de ixazomib (equivalente a ixazomib) 3,29 (2,3) mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 65,66 mg; Talco 0,70 mg; Estearato de magnesio 0,35 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster DE CLORURO DE POLIVINILO-ALUMINIO/ALUMINIO (PVC-A1/A1).

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: MYVITLA.

Clasificación ATC: L01XX50.

Indicación/es autorizada/s: En combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Concentración/es: 3 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Citrato de ixazomib (equivalente a ixazomib) 4,30 (3,0) mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 64,65 mg; Talco 0,70 mg; Estearato de magnesio 0,35 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster DE CLORURO DE POLIVINILO-ALUMINIO/ALUMINIO (PVC-A1/A1).

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

Forma de conservación: No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: MYVITLA.

Clasificación ATC: L01XX50.

Indicación/es autorizada/s: En combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Concentración/es: 4 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Citrato de ixazomib (equivalente a ixazomib) 5,7 (4,0) mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 107,5 mg; Talco 1,2 mg; Estearato de magnesio 0,6 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster DE CLORURO DE POLIVINILO-ALUMINIO/ALUMINIO (PVC-A1/A1).

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

El presente certificado tendrá validez de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

EXPEDIENTE Nº: 1-47-0000-005918-16-8

DISPOSICIÓN Nº:


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
ANMAT.