



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Axitinib
Fecha de CDS reemplazado: 10 de enero de 2014
Fecha efectiva: 20 de noviembre de 2014
CDS versión: 7.0

INLYTA®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INLYTA®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene 1 mg o 5 mg de axitinib

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Axitinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado después del fracaso de un tratamiento sistémico previo. (Ver también sección 5.1)

4.2 Posología y método de administración

Posología

La dosis oral inicial recomendada de axitinib es 5 mg dos veces al día. Axitinib se puede tomar con o sin alimento.

Si el paciente vomita u olvida tomar una dosis, no deberá tomarse una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita deberá tomarse a la hora usual.

Ajustes de la dosis

El aumento o la reducción de la dosis se recomiendan con base en la seguridad y

tolerabilidad individual.

Los pacientes que toleran la dosis inicial de 5 mg dos veces al día de axitinib sin presentar reacciones adversas mayores a Grado 2 según los Criterios de Eventos Adversos de Toxicidad Común (CTCAE) durante un periodo consecutivo de 2 semanas, son normotensos y no están recibiendo medicamentos antihipertensivos, pueden tener aumentos de la dosis a 7 mg dos veces al día. Posteriormente, utilizando los mismos criterios, los pacientes que toleran la dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden someterse a un aumento de la dosis hasta máximo 10 mg dos veces al día.

El manejo de algunas reacciones adversas medicamentosas puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con axitinib. Cuando es necesaria la reducción de la dosis, puede reducirse a 3 mg dos veces al día e incluso 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de la dosis con base en la edad, raza, sexo o peso corporal de paciente.

Administración concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A4/5: La coadministración de axitinib con inhibidores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. La toronja puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo sin ningún potencial o un potencial mínimo de inhibición de CYP3A4/5. Aunque el ajuste de la dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes de CYP3A4/5, si un inhibidor fuerte de CYP3A4/5 se debe coadministrar, deberá considerarse disminuir la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo reducir la dosis inicial de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). Si se interrumpe la coadministración del inhibidor fuerte, deberá considerarse volver a la dosis de axitinib utilizada antes de iniciar el inhibidor fuerte de CYP3A4/5.

Administración Concomitante de Inductores Fuertes de CYP3A4/5: La coadministración de axitinib con inductores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital y *Hypericum perforatum* [conocido también como la Hierba de San Juan]) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no posea potencial o que tenga un potencial mínimo de inducción de CYP3A4/5. Aunque no se ha estudiado ningún ajuste de la dosis de axitinib en pacientes que están recibiendo inductores fuertes de CYP3A4/5, si un inductor fuerte de CYP3A4/5 debe coadministrarse, deberá considerarse un aumento gradual de la dosis de axitinib. Si la dosis de axitinib se aumenta, se deberá controlar cuidadosamente al paciente con relación a posibles toxicidades. Si se interrumpe la coadministración del inductor fuerte, deberá retornarse inmediatamente a la dosis de axitinib utilizada antes del inicio del inductor fuerte de CYP3A4/5.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de axitinib en niños (<18 años). No se encuentran datos disponibles.

Utilización en ancianos: No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Uso en insuficiencia hepática: No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Se recomienda una dosis inicial de 2 mg dos veces al día cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) [ej: la dosis inicial deberá ser reducida de 5 mg 2 veces al día a 2 mg dos veces al día]. Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Uso en insuficiencia renal: No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad al axitinib o a algún otro constituyente del Inlyta® tabletas recubiertas. Hipertensión arterial no controlada. El producto solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Este producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo beneficio sea favorable. No exceder la dosis prescrita.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de utilización

Eventos de insuficiencia cardíaca

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia del ventrículo derecho, incluidos) en 6/359 pacientes (1,7%) a los que se les administró axitinib. Se observaron eventos de insuficiencia cardíaca de Grado 3/4 en 2/359 pacientes (0,6%) a los que se les administró axitinib. Se informó insuficiencia cardíaca mortal en 2/359 pacientes a los que se les administró axitinib.

En los estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia del ventrículo derecho, incluidos) en 12/672 pacientes (1,8%) a los que se les administró axitinib. Se informaron eventos de insuficiencia cardíaca de Grado 3/4 en 7/672 pacientes (1,0%) y eventos de insuficiencia cardíaca mortal en 2/672 pacientes (0,3%) a los que se les administró axitinib.

Monitorizar en busca de signos de síntomas de insuficiencia cardíaca periódicamente durante el tratamiento con axitinib. El tratamiento de eventos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción temporal o permanente o la reducción de la dosis de tratamiento de axitinib.

Hipertensión

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó hipertensión en 145/359 pacientes (40%) que estaban recibiendo axitinib. Se observó hipertensión Grado 3 en 55/359 pacientes (15%) que estaban recibiendo axitinib e hipertensión Grado 4 en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. Se reportó crisis de hipertensión en 2/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. El tiempo medio de inicio para hipertensión (tensión arterial sistólica >150 mmHg o tensión arterial diastólica >100 mmHg) estuvo dentro del primer mes del inicio del tratamiento con

axitinib y se han observado aumentos en la presión sanguínea ya a los 4 días después de haber comenzado con axitinib. La hipertensión se trató con terapia antihipertensiva estándar. La interrupción del tratamiento con axitinib debido a hipertensión ocurrió en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, la hipertensión se informó en 344/672 pacientes (51%) que recibieron axitinib. Hipertensión de grado 3 se informó en 148/672 pacientes (22%) que recibieron axitinib. Hipertensión de grado 4 se informó en 7/672 pacientes (1%) que recibieron axitinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con axitinib. Los pacientes deben controlarse con relación a la hipertensión y someterse a tratamiento según sea necesario con el tratamiento antihipertensivo estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar de la utilización de medicamentos antihipertensivos, la dosis de axitinib deberá reducirse. Para pacientes que desarrollan hipertensión severa, el tratamiento con axitinib deberá interrumpirse temporalmente y reiniciarlo a una dosis más baja una vez el paciente sea normotenso. (Ver sección 4.2). Si axitinib se interrumpe, los pacientes que están recibiendo medicamentos antihipertensivos deberán controlarse con relación al desarrollo de hipotensión.

Disfunción tiroidea

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el hipotiroidismo se reportó en 69/359 pacientes (19%) que estaban recibiendo axitinib. Se informó hipotiroidismo en 4/359 pacientes (1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. En pacientes que tenían la tirotrópina (TSH) <5 µU/mL antes del tratamiento, las elevaciones de TSH a ≥ 10 µU/mL ocurrieron en 79/245 pacientes (32%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, el hipotiroidismo se informó en 165/672 pacientes (25%) que recibieron axitinib. El hipertiroidismo se informó en 11/672 pacientes (2%) que recibieron axitinib.

Antes del inicio del tratamiento con axitinib deberá controlarse la función tiroidea y periódicamente durante el tratamiento. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo deben tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener el estado eutiroideo.

Eventos tromboembólicos arteriales

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 3/4 en 4/359 pacientes (1%) bajo tratamiento con axitinib.

El evento tromboembólico arterial más frecuente fue el ataque isquémico transitorio (1%). Se informó un accidente cerebrovascular mortal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 19/672 pacientes (3%) que recibieron axitinib. Fueron reportados eventos tromboembólicos arteriales de grado 3 en 8/672 pacientes (1%). Fueron reportados eventos tromboembólicos arteriales de grado 4 en 9/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos arteriales fatales en 2 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

En estudios de monoterapia con axitinib, los eventos tromboembólicos arteriales (incluido el ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, el infarto del miocardio y oclusión de la arteria retiniana) fueron reportados en 16/699 pacientes (2%) que estaban recibiendo axitinib.

Axitinib debe utilizarse con precaución en pacientes que están en riesgo de estos eventos o que presentan antecedentes de estos eventos. Axitinib no se ha estudiado en pacientes que tienen eventos tromboembólicos arteriales dentro de los 12 meses previos.

Eventos tromboembólicos venosos

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 11/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Se informaron eventos tromboembólicos venosos Grado 3/4 en 9/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (incluida embolia pulmonar, trombosis de vena profunda y oclusión/trombosis de vena retiniana). Se informó embolia pulmonar fatal en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 19/672 pacientes (3%) que recibieron axitinib. Fueron reportados episodios tromboembólicos venosos de grado 3 en 6/672 pacientes (1%). Fueron reportados eventos tromboembólicos venosos de grado 4 en 8/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos venosos fatales en 1/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

Axitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que están en riesgo de estos eventos o que tienen antecedentes de estos eventos. Axitinib no se ha estudiado en pacientes que habían presentado eventos tromboembólicos venosos dentro de los 6 meses previos.

Elevación de la hemoglobina o el hematocrito

Los aumentos en la hemoglobina o hematocrito, como reflejo de aumentos en la masa de los glóbulos rojos, puede presentarse durante el tratamiento con axitinib. Un aumento en la masa de los glóbulos rojos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

El aumento de la hemoglobina por encima del límite superior de normalidad se observó en 31/320 pacientes (10%) que estaban recibiendo axitinib. Antes de iniciar el tratamiento con axitinib, deberá controlarse la hemoglobina y hematocrito y periódicamente durante el tratamiento. Si la hemoglobina o el hematocrito aumentan por encima del nivel normal, los pacientes deberán tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar para disminuir la hemoglobina o hematocrito a un nivel aceptable.

Hemorragia

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, en el que los pacientes con metástasis cerebral no tratada fueron excluidos, los eventos hemorrágicos fueron reportados en 58/359 pacientes (16%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Los eventos hemorrágicos más frecuentes en los pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (6%), hematuria (3%), hemoptisis (2%) y hemorragia rectal (2%). Los eventos hemorrágicos Grado 3/4 fueron reportados en 5/359 de los pacientes (1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (incluidos hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal inferior y melena). La hemorragia fatal fue informada en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo

tratamiento con axitinib (hemorragia gástrica).

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos hemorrágicos en 173/672 pacientes (26%) que recibieron axitinib. Fueron reportados eventos hemorrágicos grado 3 en 20/672 pacientes (3%). Fueron reportados eventos hemorrágicos grado 4 en 7/672 pacientes (1%) y eventos hemorrágicos fatales se registraron en 3/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes que presentan evidencia de metástasis cerebral no tratada o hemorragia gastrointestinal activa reciente y no se debe utilizar en estos pacientes. Si alguna hemorragia que requiere intervención médica se presenta, deberá interrumpirse temporalmente la dosis de axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, la perforación gastrointestinal fue informada en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Además de casos de perforación gastrointestinal, se informaron fístulas en 2/359 pacientes (1%) que recibían axitinib como tratamiento. En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se reportaron perforación gastrointestinal y fístula en 13/672 pacientes (2%) que recibieron axitinib.

En los estudios con monoterapia con axitinib (N=699), se informó perforación gastrointestinal fatal en 1/699 pacientes (<1%).

Los pacientes deberán controlarse con relación a síntomas de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con axitinib.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de axitinib sobre la cicatrización de heridas.

El tratamiento con axitinib se deberá interrumpir al menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reasumir el tratamiento con axitinib después de la cirugía deberá basarse en el criterio clínico de cicatrización adecuada de la herida.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) se informó en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, LPR se informó en 2/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. La hipertensión leve a severa puede estar presente. Las imágenes de resonancia magnética son necesarias para confirmar el diagnóstico del SLPR. En pacientes con signos/síntomas de SLPR, deberá interrumpirse temporal o permanentemente el tratamiento con axitinib. La seguridad de reiniciar el tratamiento con axitinib en pacientes que experimentaron previamente SLPR se desconoce.

Proteinuria

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, la proteinuria se informó en 39/359 pacientes (11%) que estaban recibiendo axitinib. La proteinuria Grado 3 fue informada en 11/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, la proteinuria se informó en 142/672 pacientes (21%) que recibieron axitinib. Proteinuria grado 3 se informó en 32/672 pacientes (5%) que recibieron axitinib. Proteinuria grado 4 se informó en 1/672 pacientes (<1%) que recibió axitinib.

Se recomienda el monitoreo para proteinuria antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante el tratamiento. Para los pacientes que desarrollan proteinuria moderada a severa, deberá reducirse la dosis o interrumpirse temporalmente el tratamiento con axitinib.

Elevación de las enzimas hepáticas

En un estudio clínico de determinación de la dosis, las elevaciones concurrentes de alanino aminotransferasa ALT (12 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y de bilirrubina (2,3 veces el LSN), consideradas hepatotoxicidades relacionadas con el medicamento, se observaron en 1 paciente que recibió axitinib a una dosis inicial de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis de inicio recomendada). En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, no se observaron elevaciones concurrentes de la alanino aminotransferasa (ALT) (>3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y de bilirrubina (>2 veces el LSN) para axitinib (N=359).

Se deberán controlar las pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

En los estudios clínicos con axitinib, la exposición sistémica al axitinib fue aproximadamente dos veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) comparada con los pacientes con función hepática normal.

La dosis de axitinib se debe disminuir si se utiliza en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos *in vitro* indican que axitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4/5 y, en un menor grado, por CYP1A2, CYP2C19 y por uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Inhibidores de CYP3A4/5

El ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días, aumentó al doble el área bajo la curva (ABC) media y a 1,5 veces la $C_{m\acute{a}x}$ de una única dosis oral de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de axitinib con inhibidores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir,

ritonavir, saquinavir, y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. La toronja puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes con ningún potencial o un potencial mínimo de inhibición de CYP3A4/5. Si un inhibidor fuerte de CYP3A4/5 debe coadministrarse, deberá considerarse el ajuste de la dosis de axitinib. (Ver sección 4.2).

Inductores de CYP3A4/5

La rifampicina, un inhibidor fuerte de CYP3A4/5, administrado a una dosis de 600 mg una vez al día durante 9 días, redujo el ABC media en un 79% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 71% de una única dosis de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de axitinib con inductores fuertes de CYP3A4/5, (por ejemplo rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* también conocido como [La Hierba de San Juan]) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib⁸ Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes sin ningún potencial o un potencial mínimo de inducción de CYP3A4/5. Si un inductor fuerte de CYP3A4/5 debe coadministrarse, deberá considerarse el ajuste de la dosis de axitinib. (Ver sección 4.2).

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

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

Los estudios *in vitro* indicaron que axitinib tiene potencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la coadministración de axitinib con sustratos de CYP1A2 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP1A2 (por ejemplo teofilina).

Los estudios *in vitro* indicaron también que axitinib tiene el potencial de inhibir CYP2C8. Sin embargo, la coadministración de axitinib con paclitaxel, un sustrato conocido de CYP2C8, no produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado, lo que indica ausencia de inhibición clínica de CYP2C8. Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también indicaron que axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2, o CYP3A4/5. Por lo tanto no se espera que la coadministración de axitinib reduzca la concentración plasmática de sustratos CYP1A1, CYP1A2, o CYP3A4/5 coadministrados *in vivo*.

Estudios *in vitro* con la glicoproteína P

Los estudios *in vitro* indican que axitinib inhibe la glicoproteína P. Sin embargo, no se espera que axitinib inhiba la glicoproteína P a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Por lo tanto, no se espera que la coadministración de axitinib aumente la concentración plasmática de digoxina u otros sustratos de la glicoproteína P *in vivo*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Con base en los resultados no clínicos, axitinib tiene el potencial de afectar la función reproductora y la fertilidad en los humanos. (Ver sección 5.3).

Mujeres en edad de procrear

Debe advertirse a las mujeres en edad de procrear que eviten quedar embarazadas

mientras estén recibiendo axitinib.

Embarazo

Axitinib puede producir lesión fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los estudios en ratones hembra embarazados han demostrado que axitinib produce efectos tóxicos al feto. (Ver sección 5.3).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas utilizando axitinib. Debe advertirse a las mujeres en edad de procrear que eviten quedar embarazadas mientras estén recibiendo axitinib. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras está recibiendo este medicamento, la paciente deberá ser advertida del posible peligro para el feto.

Lactancia

No se ha realizado ningún estudio en humanos para evaluar el efecto de axitinib sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o su efecto sobre el lactante. Se desconoce si el medicamento se elimina en la leche materna.

Debido a que muchos medicamentos son comúnmente distribuidos en la leche materna y al potencial de reacciones adversas serias en lactantes por la exposición a axitinib, debe tomarse la decisión si interrumpir la lactancia o interrumpir axitinib, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

No se ha realizado ningún estudio sobre el efecto de axitinib sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Debe advertirse a los pacientes que podrían experimentar efectos como mareos o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

4.8 Efectos adversos

. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a axitinib a 672 pacientes con CCR avanzado que participaron en el estudio clínico aleatorizado pivotal o 4 estudios adicionales con axitinib en pacientes con CCR avanzado.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas después del tratamiento con axitinib fueron: diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, pérdida de peso, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (manos-pies), , hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

Los siguientes riesgos, incluida la acción apropiada a realizar, se discuten con mayor detalle en la sección 4.4: Eventos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, disfunción tiroidea, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístulas, complicaciones de cicatrización de heridas, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, proteinuria y elevación de las enzimas hepáticas.

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron

axitinib.

Las reacciones adversas se listan por clase de sistema de órganos, y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes con CCR avanzado que recibieron axitinib

Sistema de clasificación de órganos	muy común ^{a,b,c} $\geq 1/10$	Común ^{b,c} $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Poco común ^{a,b,c} $\geq 1/1000$ to $< 1/100$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Policitemia	
Trastornos Endocrinos	hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Disminución del apetito	Deshidratación Hipertensión Hipercalcemia	
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza Disgeusia	Mareo	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus	
Trastornos cardíacos		Eventos de insuficiencia cardíaca ^{e*}	
Trastornos vasculares	hipertensión ^f hemorragia ^{g*}	Eventos tromboembólicos venosos ^{h*} Eventos trombóticos arteriales ^{i*}	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^r Tos Disfonía		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento Dispepsia	Dolor abdominal superior Hemorroides Glosodinia Perforación gastrointestinal y fistula ^j	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritrodisestesia Palmar-plantar (síndrome mano-pie)	Eritema Prurito Alopecia	

Sistema de clasificación de órganos	muy común ^{a,b,c} ≥1/10	Común ^{b,c} ≥1/100 to <1/10	Poco común ^{a,b,c} ≥1/1000 to <1/100
	Erupción Piel seca		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Artralgia Dolor en extremidades	Mialgia	
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^k		
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fatiga Astenia* Inflamación de la mucosa		
Investigaciones	Pérdida de peso	Aumento de la lipasa Aumento de creatinina en sangre Alanina aminotransferasa elevada Elevación de fosfatasa alcalina en sangre Elevación de aspartate Aminotransferasa Elevación de amilasa	

* Incluye eventos fatales

- a. Las reacciones adversas se enumeran según emergen del tratamiento, la frecuencia de todos causalidad.
- b. Las categorías de frecuencia se basan en los valores de "todos los grados".
- c. Criterios Instituto Nacional del Cáncer de Terminología Común para Eventos Adversos, Versión 3.0.
- d. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible incluye el siguiente término preferido: leucoencefalopatía
- e. Eventos de insuficiencia cardíaca incluye los siguientes términos preferidos: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, la fracción de eyección disminuida, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia ventricular derecha.
- f. Hipertensión incluye los siguientes términos preferidos: aceleración de la hipertensión, la presión arterial aumenta, la hipertensión y crisis hipertensiva.
- g. Hemorragia incluye los siguientes términos preferidos: el tiempo de tromboplastina parcial prolongado, hemorragia anal, hemorragia arterial, orina sangre presente, hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia uterina disfuncional, epistaxis, gástrico hemorragia, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, disminución del hematocrito, hematoma, hematuria, disminución de la hemoglobina, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de las arterias coronarias, las vías urinarias hemorragia, hemorragia hemorroidal, hemostasia, aumento de la tendencia a tener moretones, razón normalizada internacional aumentó, inferior hemorragia gastrointestinal, melena, petequias, hemorragias faríngea, tiempo de protrombina prolongado, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento de glóbulos rojos disminuyó, hemorragia renal, hemorragia escleral, hematocoele escroto, hematoma esplénico, hemorragia astilla, hemorragia subaracnoidea, hemorragia lengua, superior hemorragia gastrointestinal y hemorragia vaginal.
- h. Eventos tromboembólicos venosos incluye los siguientes términos preferidos: Síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis venosa yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión venosa retiniana, trombosis venosa retiniana, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa de las extremidades.
- i. Eventos trombóticos arteriales incluye los siguientes términos preferidos: infarto agudo de miocardio, embolia, infarto de miocardio, la oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.
- j. La perforación gastrointestinal y fístula incluye los siguientes términos preferidos: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, fuga de la anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, gran perforación intestinal, fístulas oesofagobronchial y peritonitis.
- k. La proteinuria incluye los siguientes términos preferidos: la orina de proteínas, orina proteínas presentes y proteinuria.

4.9 Sobredosis

No existe tratamiento específico para sobredosis para axitinib.

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

En un estudio clínico de determinación de la dosis con axitinib, los pacientes que recibieron dosis iniciales de 10 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día experimentaron reacciones adversas que incluyeron hipertensión, crisis epilépticas asociadas con hipertensión y hemoptisis fatal.

En los casos de sospecha de sobredosis, axitinib debe suspenderse y deberá proporcionarse tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismos de acción

Axitinib es un inhibidor potente y selectivo de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, crecimiento de tumores y progresión metastásica del cáncer. Axitinib ha demostrado inhibir potentemente la proliferación y supervivencia de células endoteliales mediadas por VEGF. Axitinib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura de tumores de xenoinjertos que expresaban el objetivo *in vivo* y produjo retraso, regresión del crecimiento del tumor, e inhibió la metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio aleatorizado, cruzado de dos vías, 35 personas sanas recibieron una única dosis oral de axitinib (5 mg) en ausencia y presencia de 400 mg de ketoconazol durante 7 días. Los resultados de este estudio indicaron que las exposiciones plasmáticas a axitinib de hasta dos veces mayores a los niveles terapéuticos esperados después de una dosis de 5 mg no produjeron prolongación clínicamente significativa del intervalo QT.

Eficacia clínica

La seguridad y eficacia de axitinib se evaluaron en un estudio de Fase 3 aleatorizado, abierto, multicéntrico. Los pacientes (N=723) con CCR avanzado cuya enfermedad había empeorado durante o después del tratamiento con una terapia sistémica previa, incluidos tratamientos que contenían sunitinib, bevacizumab, temsirolimus o citocinas fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir axitinib (n=361) o sorafenib (n=362). El criterio de valoración principal, la supervivencia libre de progresión (PFS), se evaluó utilizando una revisión central independiente enmascarada. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la supervivencia global (OS).

De los pacientes incluidos en este estudio, 389 (54%) habían recibido una terapia previa a base de sunitinib, 251 pacientes (35%) habían recibido una terapia previa a base de citocinas (interleucina-2 o interferí-alfa), 59 pacientes (8%) habían recibido una terapia a base de bevacizumab previa y 24 pacientes (3%) había recibido una terapia a base de temsirolimus previa. Las características iniciales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre los grupos de axitinib y sorafenib con relación a la edad, el sexo, la raza, el estado de desempeño según el Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG), región

geográfica y tratamiento previo.

Axitinib tuvo una ventaja estadísticamente significativa sobre sorafenib en el criterio de valoración principal de PFS (ver Tabla 2 y Figura 1). No hubo diferencia de importancia estadística entre los grupos en OS.

Tabla 2: Resultados para eficacia por evaluación independiente

Criterio de valoración/población del estudio	Axitinib	Sorafenib	HR (IC 95%)	Valor P
PFS^{a,b}				
ITT general	N= 361	N= 362		
Mediana, meses (IC 95%)	6,7 (6,3, 8,6)	4,7 (4,6, 5,6)	0,665 (0,544, 0,812)	<0,0001 ^c
Subgrupo resistente al tratamiento con sunitinib	N=194 (54%)	N=195 (54%)		
Mediana, meses (IC 95%)	4,8 (4,5, 6,4)	3,4 (2,8, 4,7)	0,741 (0,573, 0,958)	0,0107 ^c
Subgrupo resistente al tratamiento con citocinas	N=126 (35%)	N=125 (35%)		
Mediana, meses (IC 95%)	12,1 (10,1, 13,9)	6,5 (6,3, 8,3)	0,464 (0,318, 0,676)	<0,0001 ^c
OS Mediana, meses (IC 95%)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	0,374
Tasas de respuesta objetiva	N= 361	N= 362		
%	19,4	9,4	2,056 ^d	0,0001 ^e
(IC 95%)	(15,4, 23,9)	(6,6, 12,9)	(1,408, 3,003)	

IC: intervalo de confianza; HR: razón de riesgos instantáneos (axitinib/sorafenib); ITT: intención de tratar; OS: supervivencia sin progresión.

^aTiempo desde la asignación aleatoria hasta la progresión o muerte debido a cualquier causa, lo que ocurra primero.

^bEvaluado mediante revisión radiológica independiente de acuerdo con criterios RECIST

^cValor p unilateral obtenido de una prueba de rango logarítmico de tratamiento estratificada por estado de desempeño ECOG y terapia previa (la comparación se considera estadísticamente significativa si el valor p unilateral es <0,023)

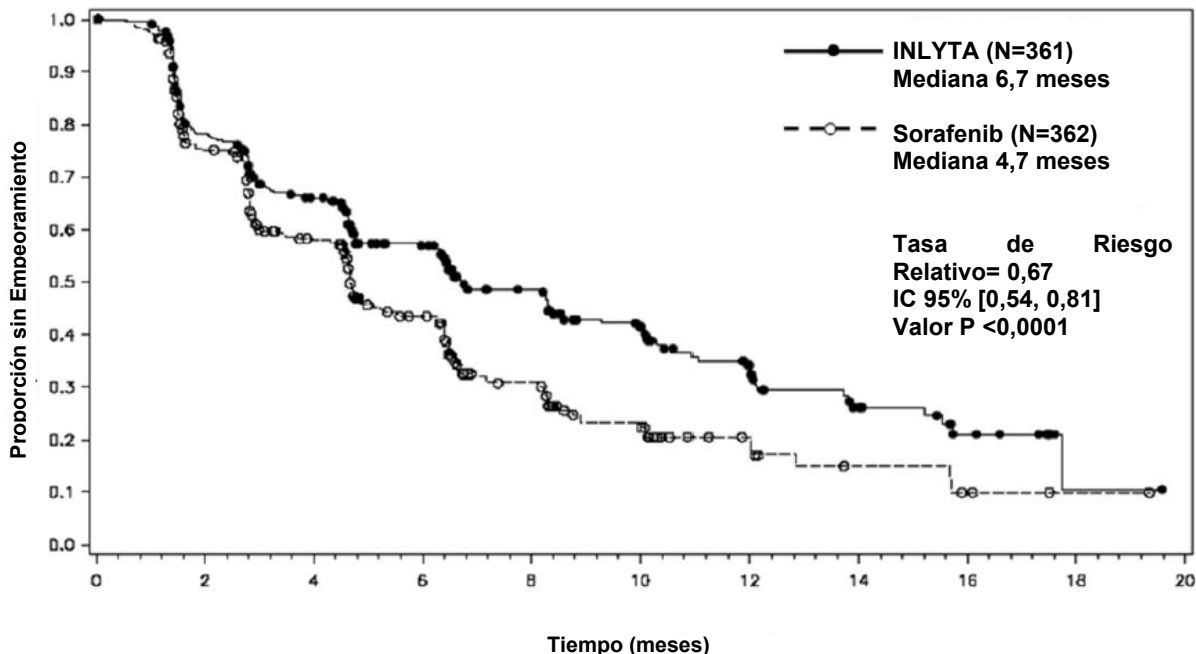
^dLa razón de riesgos se utiliza para ORR. Una razón de riesgos >1 indica una probabilidad mayor de respuesta en el grupo de axitinib; una razón de riesgos <1 indica una probabilidad mayor de responder en el grupo de sorafenib

^eValor p unilateral obtenido a partir de la prueba log-rank de tratamiento estratificado mediante estado de desempeño ECOG y terapia previa.

^f Se utiliza el índice de proporción para ORR. Un índice de proporción >1 indicó una mayor probabilidad de respuesta en el grupo de axitinib: un índice de proporción <1 indicó una mayor probabilidad de respuesta en el grupo de sorafenib.

^g Valor p unilateral obtenido a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel de tratamiento estratificado mediante estado de rendimiento ECOG y terapia previa.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión mediante evaluación independiente para la población general.



5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de las tabletas de axitinib, la biodisponibilidad absoluta media es 58% comparada con la administración intravenosa. La vida media plasmática de axitinib varía entre 2,5 a 6,1 horas. La administración de axitinib a 5 mg dos veces al día produjo una acumulación dos veces menor comparada con la administración de una única dosis. Con base en la vida media corta de axitinib, se espera que el estado estable se encuentre dentro de 2 a 3 días de la administración de la dosis inicial.

Absorción y distribución

Las concentraciones plasmáticas pico de axitinib se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas después de la administración oral de axitinib con el $T_{m\acute{a}x}$ medio variando entre 2,5-4,1 horas. La administración de axitinib con una comida con contenido moderado de grasa produjo un 10% menos de exposición en comparación con la administración en ayunas. Una comida con alto contenido de grasa y calorías produjo 19% más de exposición en comparación con la administración en ayunas. Axitinib se puede administrar con o sin alimentos.

La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC promedios aumentaron proporcionalmente durante un intervalo de administración de dosis de axitinib de 5 a 10 mg. La unión *in vitro* de axitinib a las proteínas plasmáticas humanas es >99% con unión preferencial a la albúmina y unión moderada a α_1 -ácido glicoproteína. A la dosis de 5 mg dos veces al día en una condición de alimentación, la concentración plasmática pico media geométrica y el ABC a las 24 horas fueron 27,8 ng/mL y 265 ng.h/mL, respectivamente en pacientes con CCR avanzado. La depuración oral media geométrica y el volumen aparente de distribución fueron 38 L/h y 160 L, respectivamente.

Metabolismo y eliminación:

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4/5 y a un menor grado por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1. Después de la administración oral de una dosis radioactiva de 5 mg de axitinib, 30-60% de la radioactividad fue recuperada en las heces y 23% de la radioactividad fue recuperada en la orina. El axitinib sin cambio, que equivalió a un 12% de la dosis, fue el componente principal identificado en las heces. El medicamento madre no se detectó en la orina; el ácido carboxílico y los metabolitos sulfóxido equivalieron a la mayoría de la radioactividad en la orina. En plasma, el N-glucurónido representó el componente radioactivo predominante (50% de radioactividad circulante) y el axitinib sin cambio y el metabolito sulfóxido cada uno equivalió a aproximadamente el 20% de la radioactividad circulante.

Los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido mostraron aproximadamente 400 veces y 800 veces menos potencia *in vitro*, respectivamente, contra VEGFR-2 comparados con axitinib.

Poblaciones especiales

Género, raza y edad

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de pacientes con cáncer avanzado (incluido CCR avanzados) y voluntarios sanos indicaron que no existe ningún efecto clínicamente relevante de la edad, el sexo, el peso corporal, la raza, la función renal, el genotipo UGT1A1 o el genotipo de CYP2C19.

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que axitinib se metaboliza principalmente por el hígado. Comparada con personas con función hepática normal, la exposición sistémica después de una única dosis de axitinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y mayor (aproximadamente el doble) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa. (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

El medicamento madre axitinib no se detectó en la orina.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. En los estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, los pacientes con creatinina sérica >1,5 veces el LSN o depuración de creatinina calculada <60 mL/min fueron excluidos. Los análisis farmacocinéticos poblacionales han demostrado que la depuración de axitinib no se alteró en pacientes con insuficiencia renal y no se requiere ningún ajuste de la dosis de axitinib.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con axitinib.

Genotoxicidad

Axitinib fue sometido a prueba utilizando una serie de ensayos toxicológicos genéticos

que se componían de ensayos de mutación bacteriana inversa *in vitro* (Ames), aberración cromosómica de linfocitos humanos y ensayos de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo*. Axitinib no fue mutagénico o clastogénico en estos ensayos.

Deterioro de la fertilidad

Axitinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductora y la fertilidad en los humanos. Se observaron hallazgos en las vías reproductoras masculinas en los testículos/epidídimos (disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, disminución de células germinales, hipospermia o formas anormales de esperma) a ≥ 100 mg/kg/día en ratones (aproximadamente 306 veces el ABC a la dosis inicial recomendada para humanos) y ≥ 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 0,5 veces el ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos). Los resultados para las vías reproductoras femeninas en los ratones y los perros incluyeron signos de retraso de la madurez sexual, reducción o ausencia de cuerpos lúteos, disminución de los pesos uterinos y atrofia uterina a ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente equivalente al ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos).

Axitinib no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratones machos a ninguna dosis probada de hasta 100 mg/kg/día. Sin embargo, la reducción de los pesos testiculares, la densidad del esperma y el recuento fueron observados a 30 mg/kg/día (aproximadamente 72 veces el ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos) después de al menos 70 días de tratamiento con axitinib. Ningún efecto reproductor adverso masculino en los ratones fue observado a 10 mg/kg/día (aproximadamente 21 veces el ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos). En los ratones hembra, se observó reducción de la fertilidad y la viabilidad embrionaria a todas las dosis probadas. (≥ 30 mg/kg/día) después de al menos 15 días de tratamiento con axitinib (aproximadamente 64 veces el ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos).

Toxicidad para el desarrollo

Los ratones embarazados expuestos a axitinib a una dosis oral de 3 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos), mostraron aumento en la ocurrencia de paladar hendido y variaciones frecuentes en la osificación esquelética. Ninguna alteración fetal fue observada en ratones a la dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente equivalente al ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos).

Estudios de toxicidad en animales jóvenes

Se observó displasia fisaria en ratones y perros inmaduros que recibieron axitinib a dosis de ≥ 30 mg/kg/día durante al menos 1 mes (aproximadamente 37 veces el ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos); la incidencia y severidad estuvo relacionada con la dosis y los efectos fueron reversibles cuando se interrumpía el tratamiento. Se observaron caries dentales en ratones tratados durante al menos 1 mes a dosis de axitinib de ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente 9 veces el ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos); los hallazgos residuales, indicadores de reversibilidad parcial, fueron observados cuando se interrumpía el tratamiento. Para displasia fisaria, no se observó ningún efecto a concentraciones de 10 mg/kg/día en ratones (aproximadamente 8 veces el ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos) y a 10 mg/kg/día en perros (aproximadamente equivalente al ABC a la dosis inicial recomendada para los humanos) en animales que recibieron axitinib durante un mes. No se definió ningún nivel de efecto para caries de los incisivos en ratones. Otras toxicidades de posible preocupación para pacientes pediátricos no se han evaluado en animales jóvenes.

