



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INLYTA[®] 5 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de axitinib.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones terapéuticas

El axitinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado (consulte también la Sección 5.1.).

4.2. Posología y método de administración

Posología

La dosis oral inicial recomendada de axitinib es de 5 mg dos veces al día. El axitinib se puede administrar con o sin alimentos.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual.

Ajustes de la dosis

El aumento o reducción de la dosis se recomienda en base a la seguridad y la tolerabilidad individual.

Los pacientes que toleran la dosis inicial de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > grado 2 (según los Criterios comunes de toxicidad para eventos adversos [CTCAE]) durante dos semanas consecutivas, que tiene presión sanguínea normal y que no reciben ningún medicamento contra la hipertensión, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día. Posteriormente, aplicando el mismo criterio, los pacientes que toleran la dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.

El manejo de algunas reacciones adversas al medicamento puede requerir la discontinuación temporal o permanente y/o la reducción de la dosis de la terapia con axitinib. Cuando sea

necesario reducir la dosis, la dosis de axitinib se puede reducir a 3 mg dos veces al día y hasta a 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de dosis en base a edad, raza, género o peso corporal del paciente.

Inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4/5

La coadministración de axitinib con inhibidores potentes de CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo sin o con mínimo potencial de inhibición de CYP3A4/5. Si bien el ajuste de la dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes que recibían inhibidores potentes de CYP3A4/5, si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4/5, se recomienda una disminución de la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (es decir, de una dosis inicial de 5 mg dos veces al día a una dosis reducida de 2 mg dos veces al día). Si se discontinúa la coadministración del inhibidor potente, se debe considerar volver a administrar la dosis de axitinib aplicada antes del inicio del inhibidor potente de CYP3A4/5.

Inductores concomitantes potentes de CYP3A4/5

La coadministración de axitinib con inductores potentes 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 axitinib. Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo sin o con mínimo potencial de inducción de CYP3A4/5. Si bien el ajuste de la dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes que recibían inductores potentes de CYP3A4/5, si se debe coadministrar un inductor potente de CYP3A4/5, se recomienda un aumento gradual de la dosis de axitinib. Si se aumenta la dosis de axitinib, se debe controlar cuidadosamente al paciente para evitar toxicidad. Si se discontinúa la coadministración del inductor potente, se debe volver a administrar de inmediato la dosis de axitinib aplicada antes del inicio del inductor potente de CYP3A4/5.

Uso en pediatría

La seguridad y la eficacia del axitinib en niños (<18 años) aún no se han establecido. No hay datos disponibles.

Uso en la tercera edad

No se requiere ajuste de la dosis (véase la Sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Se recomienda una disminución de la dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) [por ejemplo, la dosis inicial se debe reducir de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al

día]. El Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis (véase la Sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Ninguna.

4.4. Advertencias y precauciones especiales del uso

Eventos de insuficiencia cardíaca

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (entre ellos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia del ventrículo derecho) en 6/359 pacientes (1,7 %) que recibían axitinib. Se observaron eventos de insuficiencia cardíaca de grado 3/4 en 2/359 pacientes (0,6 %) que recibían axitinib. Se informó insuficiencia cardíaca mortal en 2/359 pacientes (0,6 %) que recibían axitinib.

En estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (entre ellos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia del ventrículo derecho) en 12/672 pacientes (1,8 %) que recibían axitinib. Se informaron eventos de insuficiencia cardíaca de grado 3/4 en 7/672 pacientes (1,0 %) y se informaron eventos de insuficiencia cardíaca mortal en 2/672 pacientes (0,3 %) que recibían axitinib.

Monitoree periódicamente respecto a los signos o síntomas de insuficiencia cardíaca a lo largo del tratamiento con axitinib. El manejo de los eventos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción temporal o la interrupción permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con axitinib.

Hipertensión

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, se informó hipertensión en 145/359 pacientes (40 %) que recibían axitinib. Se observó hipertensión de grado 3 en 55/359 pacientes (15 %) que recibían axitinib e hipertensión de grado 4 en 1/359 pacientes (<1 %) que recibían axitinib. Se informó crisis hipertensiva en 2/359 pacientes (<1 %) que recibían axitinib. El tiempo de inicio mediano de hipertensión (presión sanguínea sistólica >150 mmHg o presión sanguínea diastólica >100 mmHg) fue dentro del primer mes del comienzo del tratamiento con axitinib y se han observado aumentos en la presión sanguínea tan solo a los 4 días después de la administración de axitinib. La hipertensión se manejó con terapia antihipertensiva estándar. La discontinuación del tratamiento con axitinib debido a hipertensión ocurrió en 1/359 pacientes (<1 %) que recibían axitinib.

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

La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de administrar axitinib. Se debe monitorear a los pacientes respecto a la hipertensión, y se los debe tratar según sea necesario con terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos antihipertensivos, se debe reducir la dosis de axitinib. En el caso de los pacientes que desarrollan hipertensión severa, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con axitinib y reanudar con una dosis más baja una vez que el paciente recupera la presión sanguínea normal (véase la Sección 4.2). Si se interrumpe el tratamiento con axitinib, se debe controlar a los pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos por si desarrollan hipotensión.

Aneurismas y disecciones arteriales

Usar inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en pacientes que presentan o no hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con axitinib se debe considerar con cuidado este peligro para los pacientes que tienen factores de riesgo, como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Disfunción de la tiroides

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, se informó hipotiroidismo en 69/359 pacientes (19 %) que recibían axitinib. Se informó hipertiroidismo en 4/359 pacientes (1 %) que recibían axitinib. En los pacientes que tenían la hormona estimulante de la tiroides (TSH) $<5 \mu\text{U/mL}$ antes del tratamiento, se produjeron aumentos de la TSH a $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ en 79/245 pacientes (32 %) que recibían axitinib.

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

Se debe controlar la función de la tiroides antes del inicio del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante todo el tratamiento. El hipotiroidismo e hipertiroidismo se deben tratar 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 RCC, se informaron eventos tromboembólicos arteriales de grado 3/4 en 4/359 pacientes (1 %) que recibían axitinib. El evento tromboembólico arterial más frecuente fue el accidente isquémico transitorio (1 %). Se informó 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 RCC, 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, se informaron eventos tromboembólicos arteriales (incluidos accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y oclusión de la arteria retinal) en 16/699 pacientes (2 %).

El axitinib debe utilizarse con precaución en los pacientes que tienen riesgo de estos eventos, o que tienen antecedentes de los mismos. No se ha estudiado la administración de axitinib en pacientes que tuvieron un evento tromboembólico arterial dentro de los 12 meses anteriores.

Eventos tromboembólicos venosos

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 11/359 pacientes (3 %) que recibían axitinib. Se informaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3/4 en 9/359 pacientes (3 %) que recibían axitinib (incluidos embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis/oclusión venosa retinal). Se informó embolismo pulmonar mortal en 1/359 pacientes (<1 %) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con RCC, 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.

El axitinib debe utilizarse con precaución en los pacientes que tienen riesgo de estos eventos, o que tienen antecedentes de los mismos. No se ha estudiado el axitinib en pacientes que tuvieron un evento tromboembólico venoso dentro de los 6 meses anteriores.

Aumento de hemoglobina o hematocrito

Los aumentos en la hemoglobina o hematocrito, lo que refleja los aumentos en la masa de glóbulos rojos, pueden producirse durante el tratamiento con axitinib. Un aumento en la masa de glóbulos rojos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

La hemoglobina elevada por encima del límite superior de lo normal (ULN) se observó en 31/320 pacientes (10 %) que recibían axitinib.

Se debe controlar la hemoglobina o hematocrito antes del inicio del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante todo el tratamiento. Si la hemoglobina o hematocrito aumentan por encima del nivel normal, se debe tratar a los pacientes 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 RCC, en el cual se excluyeron los pacientes con metástasis cerebral no tratada, se informaron eventos hemorrágicos en 58/359 pacientes (16 %) que recibían axitinib. Los eventos hemorrágicos más comunes en los pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (6 %), hematuria (3 %), hemoptisis (2 %) y hemorragia rectal (2 %). Se informaron eventos hemorrágicos de grado 3/4 en 5/359 pacientes (1 %) que recibían axitinib (entre ellos hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal inferior y melena). Se informó hemorragia mortal en 1/359 pacientes (<1 %) que recibían axitinib (hemorragia gástrica).

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con RCC, 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. No se ha estudiado el axitinib en pacientes que tienen evidencia de metástasis cerebral no tratada o sangrado gastrointestinal activo reciente y no se lo debe administrar a esos pacientes. Si algún sangrado requiere intervención médica, se debe interrumpir temporalmente la dosis de axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fistula

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, se informaron casos de perforación gastrointestinal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib. Además de los casos de perforación gastrointestinal, se informaron casos de fistulas en 2/359 pacientes (1%) que recibían axitinib. En estudios de monoterapia con axitinib (N=699), se informó perforación gastrointestinal mortal en 1/699 pacientes (<1%).

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con RCC, se reportó perforación gastrointestinal y fistula en 13/672 pacientes (2%) que recibieron axitinib.

Se deben controlar los síntomas de perforación gastrointestinal periódicamente durante todo el tratamiento con axitinib.

Complicaciones de cicatrización

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de axitinib sobre la cicatrización.

El tratamiento con axitinib se debe interrumpir al menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reanudar la terapia con axitinib después de la cirugía se debe basar en los criterios clínicos de una cicatrización adecuada.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, se informó síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) en 1/359 pacientes (<1 %) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con RCC, RPLS se informó en 2/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

El RPLS es un trastorno neurológico que puede ocasionar dolores de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos neurológicos y visuales. Puede aparecer hipertensión leve a severa. Las imágenes de resonancia magnética son necesarias para confirmar el diagnóstico de RPLS. En los pacientes con indicios o síntomas de RPLS, se debe interrumpir temporalmente o discontinuar permanentemente la administración de axitinib. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con axitinib en los pacientes que padecieron anteriormente RPLS.

Proteinuria

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, se informó proteinuria en 39/359 pacientes (11 %) que recibían axitinib. Se informó proteinuria de grado 3 en 11/359 pacientes (3 %) que recibían axitinib.

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

Se recomienda el monitoreo de la proteinuria antes del comienzo del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante todo el tratamiento. En los casos de pacientes que desarrollan proteinuria moderada a severa, se debe reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con axitinib.

Aumento de las enzimas hepáticas

En un estudio clínico de descubrimiento de dosis se observaron aumentos concurrentes de alanino aminotransferasa [ALT] (12 veces el ULN) y bilirrubina (2,3 veces el ULN), que se consideran hepatotoxicidad relacionada con la dosis, en un paciente que recibió axitinib a una dosis inicial de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis inicial recomendada). En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, no se observaron aumentos concurrentes de ALT (>3 veces el ULN) ni bilirrubina (>2 veces el ULN) para axitinib (N=359).

Se deben controlar las pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante todo el tratamiento.

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos con axitinib, la exposición sistémica al axitinib fue aproximadamente 2 veces más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) en comparación con los sujetos con función hepática normal. Se recomienda una disminución de la dosis cuando se administre axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). No se ha estudiado la administración de axitinib en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

4.5. Interacciones medicamentosas y de otro género

Los datos *in vitro* indican que el axitinib es metabolizado principalmente por CYP3A4/5 y, en menor medida, por CYP1A2, CYP2C19 y uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Inhibidores de CYP3A4/5

El ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días, aumentó el área media bajo la curva (AUC) 2 veces y la $C_{m\acute{a}x}$ 1,5 veces de una sola dosis oral de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de axitinib con inhibidores potentes de CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes sin o con mínimo potencial de inhibición de CYP3A4/5. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib (véase la sección 4.2).

Inductores de CYP3A4/5

La rifampicina, un inductor potente de CYP3A4/5, administrado a una dosis de 600 mg una vez al día durante 9 días, redujo el AUC media un 79 % y la $C_{m\acute{a}x}$ un 71 % de una sola dosis de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de axitinib con inductores potentes 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 axitinib. Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes sin o con mínimo potencial de inducción de CYP3A4/5. Si se debe coadministrar un inductor potente de CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib (véase la sección 4.2).

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

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

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

Los estudios *in vitro* también indicaron que el axitinib tiene el potencial para inhibir al CYP2C8. Sin embargo, la coadministración de axitinib con paclitaxel, un conocido sustrato de CYP2C8, no tuvo como resultado el aumento de las concentraciones plasmáticas de paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado, lo que indica la falta de inhibición clínica de CYP2C8.

Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también indicaron que el axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 ni CYP3A4/5. Por lo tanto, no se espera que la coadministración de

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

Estudios in vitro con glicoproteína-p

Los estudios *in vitro* indicaron que el axitinib inhibe la glicoproteína p. Sin embargo, no se espera que el 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

Según descubrimientos no clínicos, el axitinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los humanos (véase la Sección 5.3).

Mujeres con potencial de procrear

A las mujeres con potencial de procrear se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben axitinib.

Embarazo

El axitinib puede ocasionar daños al feto cuando se lo administra a mujeres embarazadas. Estudios en ratones hembra preñadas han demostrado que el axitinib provocó efectos tóxicos sobre el feto (véase la sección 5.3).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que consumen axitinib. A las mujeres con potencial de procrear se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben axitinib. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial al feto.

Lactancia

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto del axitinib sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos sobre el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si el axitinib se excreta en la leche humana.

Como muchos medicamentos comúnmente se excretan en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas graves en niños en período de lactancia como causa de la exposición al axitinib, se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar la administración de axitinib, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas

No se han realizado estudios con respecto a los efectos del axitinib sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas. Se les debe advertir a los pacientes que pueden experimentar eventos como mareos y/o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

4.8. Reacciones adversas

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al axitinib en 672 pacientes con RCC avanzado que participaron de un estudio clínico aleatorizado pivotal o 4 estudios adicionales con axitinib en pacientes con RCC avanzado y de la experiencia posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) observadas después del tratamiento con axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disminución de apetito, náuseas, pérdida de peso, disfonía, síndrome de eritrodismestesia palmar plantar (mano-pie), hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y constipación.

Los siguientes riesgos, incluyendo la acción adecuada a realizar, se debaten con mayor detalle en la Sección 4.4: eventos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, aneurismas y disecciones arteriales, disfunción de la tiroides, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, aumento de hemoglobina o hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístula, complicaciones de cicatrización, RPLS, proteinuria y aumento de las enzimas hepáticas.

La Tabla 1 presenta reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron axitinib.

Las reacciones adversas se muestran según sistema de clasificación de órganos y la categoría de frecuencia en orden descendente de gravedad médica o importancia clínica.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas al medicamento

Clase de órgano o sistema	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema circulatorio y linfático	Anemia Policitemia
Trastornos endocrinos	Hipertiroidismo Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Deshidratación Hiperpotasemia Hipercalcemia Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ^a Disgeusia
Trastornos del oído y el laberinto	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Eventos de insuficiencia cardíaca ^{b*}
Trastornos vasculares	Aneurismas y disecciones arteriales [*] Hipertensión ^c Hemorragia ^{d*} Eventos tromboembólicos venosos ^{e*} Eventos trombóticos arteriales ^{f*}
Trastornos respiratorios,	Disnea [*]

Clase de órgano o sistema	Reacción adversa al medicamento
torácicos y del mediastino	Tos Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal y fistula ^g Dolor abdominal Dolor abdominal superior Diarrea Vómitos Hemorroides Estreñimiento Náuseas Dispepsia Estomatitis Glosodinia
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción Eritema Prurito Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) Alopecia Piel seca
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia Mialgia Dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^h
Trastornos generales y trastornos en el lugar de la administración	Fatiga Astenia* Inflamación de la mucosa
Investigaciones	Aumento de creatinina en sangre Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de amilasa Aumento de lipasa Disminución de peso

* Incluye eventos fatales.

- a. El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible incluye el siguiente término preferido: leucoencefalopatía.
- b. Los eventos de insuficiencia cardíaca incluyen los siguientes términos preferidos: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disminución de la fracción de eyección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia del ventrículo derecho.
- c. Hipertensión incluye los siguientes términos preferidos: hipertensión acelerada, aumento de la presión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva.
- d. Hemorragia incluye los siguientes términos preferidos: prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presencia de sangre en la orina, hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia cerebral, prolongación del tiempo de coagulación, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, metrorragia disfuncional, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hematemesis, hematoquecia, disminución del hematocrito, hematoma, hematuria, disminución de la hemoglobina, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de la arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, aumento de la tendencia a la formación de moretones, aumento del índice internacional normalizado, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, melena, petequia, hemorragia faríngea, prolongación del tiempo de protrombina, hemorragia pulmonar,

- púrpura, hemorragia rectal, disminución del recuento de glóbulos rojos, hemorragia renal, hemorragia escleral, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia lineal subungueal, hemorragia subaracnoidea, hemorragia en la lengua, hemorragia del tracto gastrointestinal superior y hemorragia vaginal.
- e. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen los siguientes términos preferidos: síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena pélvica, embolismo pulmonar, oclusión de la vena retiniana, trombosis de la vena retiniana, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa en miembro.
 - f. Los eventos trombóticos arteriales incluyen los siguientes términos preferidos: infarto agudo al miocardio, embolismo, infarto al miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.
 - g. Perforación gastrointestinal y fístula incluyen los siguientes términos preferidos: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, filtración anastomótica gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación del intestino grueso, fístula esofagobronquial y peritonitis.
 - h. Proteinuria incluye los siguientes términos preferidos: proteína en la orina, presencia de proteína en la orina y proteinuria.

4.9. Sobredosis

No existen tratamientos específicos para la sobredosis de axitinib.

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

En un estudio clínico de descubrimiento de dosis con axitinib, los pacientes que recibieron dosis iniciales de 10 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día sufrieron reacciones adversas que incluyeron hipertensión, convulsiones relacionadas con hipertensión y hemoptitis mortal.

En los casos en los que se sospecha de sobredosis, se debe interrumpir la administración de axitinib y brindar cuidados paliativos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El axitinib es un inhibidor potente y selectivo de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, crecimiento de tumores y progresión metastásica del cáncer. Se ha demostrado que el axitinib inhibe potentemente la proliferación de la célula endotelial mediada por VEGF y la supervivencia. El axitinib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura tumoral de xenoinjerto que expresó el objetivo *in vivo* y produjo el retraso del crecimiento del tumor, regresión e inhibición de metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio aleatorizado cruzado de dos vías, se les administró a 35 sujetos sanos una única dosis oral de axitinib (5 mg) en ausencia y en presencia de ketoconazol 400 mg durante 7 días. Los resultados de este estudio indicaron que las exposiciones en plasma de axitinib

hasta dos veces mayores que los niveles terapéuticos esperados después de una dosis de 5 mg no produjeron una prolongación del intervalo QT clínicamente significativa.

Eficacia clínica

La seguridad y la eficacia del axitinib se evaluaron en un estudio fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico. Los pacientes (N=723) con RCC avanzado cuya enfermedad había progresado en o después del tratamiento con una terapia sistémica anterior, incluyendo tratamientos que contenían sunitinib, bevacizumab, temsirolimus o citoquina fueron aleatorizados (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 ciega. Los puntos de valoración secundarios incluyeron el índice de respuesta objetiva (ORR) y la supervivencia general (OS).

De los pacientes inscritos en este estudio, 389 pacientes (54 %) habían recibido una terapia anterior basada en sunitinib, 251 pacientes (35 %) habían recibido una terapia anterior basada en citoquina (interleucina-2 o interferón-alfa), 59 pacientes (8 %) habían recibido una terapia anterior basada en bevacizumab y 24 pacientes (3 %) habían recibido una terapia anterior basada en temsirolimús. Las características iniciales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre los grupos con xitinib y sorafenib con respecto a edad, género, raza, estado de desempeño del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG), región geográfica y tratamiento anterior.

Hubo una ventaja estadísticamente significativa para axitinib sobre sorafenib en cuanto al criterio de valoración principal de la PFS (véase Tabla 2 y

[Figura 1](#)). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos respecto a la OS.

Tabla 2. Resultados de eficacia por evaluación independiente

Criterio de valoración/población del estudio	Axitinib	Sorafenib	HR (IC del 95 %)	Valor-p
PFS^{a,b}				
ITT general	N= 361	N = 362		
Mediana, meses (IC del 95 %)	6,7 (6,3, 8,6)	4,7 (4,6, 5,6)	0,67 (0,54, 0,81)	<0,0001 ^c
Subgrupo que no respondió al sunitinib	N=194	N=195		
Mediana, meses (IC del 95 %)	4,8 (4,5, 6,4)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,57, 0,96)	0,0107 ^d
Subgrupo que no respondió a la citoquina	N=126	N=125		
Mediana, meses (IC del 95 %)	12,1 (10,1, 13,9)	6,5 (6,3, 8,3)	0,46 (0,32, 0,68)	<0,0001 ^d
OS				
Mediana, meses (IC del 95 %)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	0,374 ^e
ORR				
% (95 % IC)	N=361 19,4 (15,4, 23,9)	N=362 9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^f (1,41, 3,00)	0,0001 ^g

Tabla 2. Resultados de eficacia por evaluación independiente

Criterio de valoración/población del estudio	Axitinib	Sorafenib	HR (IC del 95 %)	Valor-p
--	----------	-----------	------------------	---------

IC: Intervalo de confianza; HR: Índice de riesgo (axitinib/sorafenib); ITT: Intención de tratamiento; ORR: Índice de respuesta objetiva; OS: Supervivencia en general; PFS: Supervivencia libre de progresión

^a Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión o muerte debido a cualquier causa, lo que ocurra primero.

^b Evaluado a través de revisión de radiología independiente de acuerdo con los RECIST.

^c Valor p de un lado de una prueba log-rank de tratamiento estratificado por el estado de desempeño de ECOG y terapia anterior (la comparación se considera estadísticamente significativa si el valor p de un lado es <0,023).

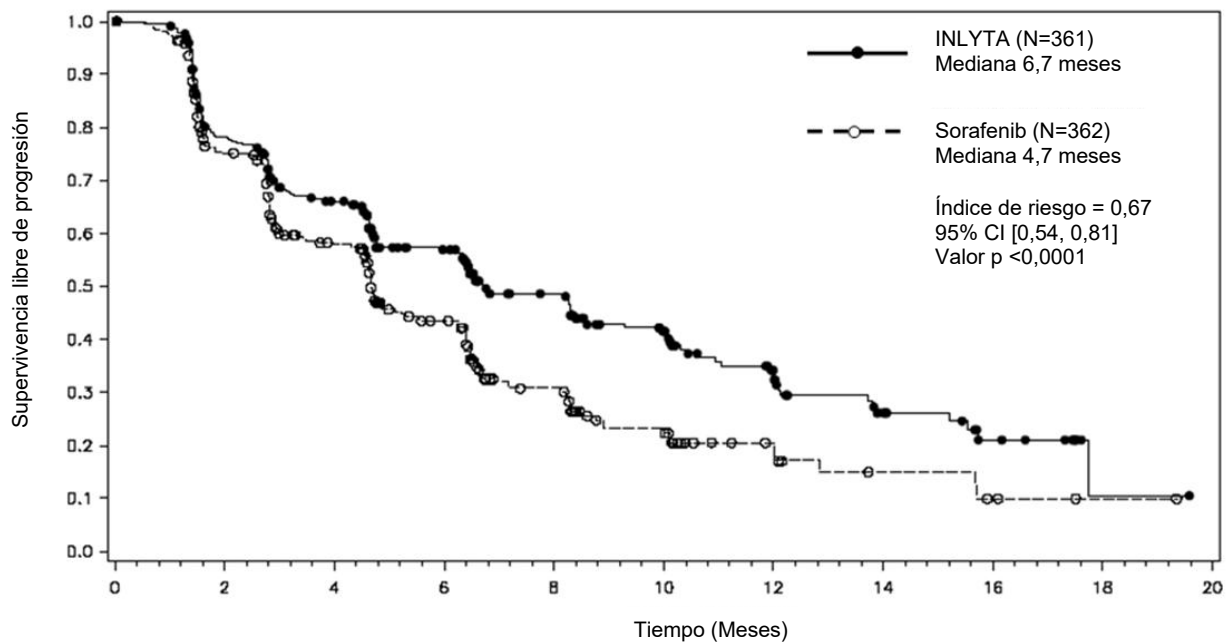
^d Valor p de un lado de una prueba log-rank de tratamiento estratificado por el estado de desempeño de ECOG.

^e Valor p de un lado de una prueba log-rank de tratamiento estratificado por el estado de desempeño de ECOG y terapia anterior.

^f El índice de riesgo se usa para ORR. Un índice de riesgo >1 indicó una mayor probabilidad de respuesta en el grupo con axitinib; un índice de riesgo <1 indicó una mayor probabilidad de respuesta en el grupo con sorafenib.

^g Valor p de un lado de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel de tratamiento estratificado por el estado de desempeño de ECOG y terapia anterior.

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



5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de comprimidos de axitinib, la biodisponibilidad media absoluta es del 58 % en comparación con la administración intravenosa. La vida media plasmática de axitinib varía de 2,5 a 6,1 horas. La dosificación de axitinib a 5 mg dos veces

al día tuvo como resultado una acumulación <2 veces en comparación con la administración de una única dosis. En base a la corta vida media de axitinib, se espera un estado estable dentro de 2 a 3 días de la dosis inicial.

Absorción y distribución

Las concentraciones pico de axitinib en plasma generalmente se alcanzan dentro de las 4 horas posteriores a la administración oral de axitinib con un T_{máx} mediano de 2,5 a 4,1 horas. La administración de axitinib con una comida rica en grasas moderada tuvo como resultado una exposición 10 % más baja en comparación con el ayuno por la noche. Una comida rica en grasas y calorías tuvo como resultado una exposición un 19 % más alta en comparación con el ayuno por la noche. El axitinib se puede administrar con o sin alimentos.

La C_{máx} y AUC promedio aumentaron proporcionalmente sobre un rango de dosificación de axitinib de 5 a 10 mg. La unión *in vitro* de axitinib a las proteínas plasmáticas humanas es del >99 % con unión preferencial a la albúmina y unión moderada a la glicoproteína ácida α_1 . A la dosis de 5 mg dos veces al día en el estado posprandial, la concentración plasmática pico de la media geométrica y el AUC a las 24 horas fueron de 27,8 ng/mL y 265 ng.h/mL, respectivamente, en pacientes con RCC avanzado. La depuración oral de la media geométrica y el volumen de distribución aparente fueron de 38 L/h y 160 L, respectivamente.

Metabolismo y eliminación

El axitinib es metabolizado principalmente en el hígado por CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1. Después de una administración oral de una dosis radioactiva de 5 mg de axitinib, el 30 al 60 % de la radioactividad se recuperó en las heces y el 23 % de la radioactividad se recuperó en la orina. El axitinib sin cambios, que representa el 12 % de la dosis, fue el principal componente identificado en las heces. El axitinib sin cambios no se detectó en la orina; el ácido carboxílico y los metabolitos sulfóxidos representaron la mayoría de la radioactividad en la orina. En el plasma, el metabolito glucurónido N representó el componente radioactivo predominante (50 % de la radioactividad en circulación) y el axitinib sin cambios y el metabolito sulfóxido representaron cada uno aproximadamente el 20 % de la radioactividad en circulación.

Los metabolitos sulfóxido y glucurónido N aparecen aproximadamente 400 veces y 8000 veces menos en potencia *in vitro*, respectivamente, frente al VEGFR-2 en comparación con axitinib.

Poblaciones especiales

Género, raza y edad

Los análisis farmacocinéticos de la población en pacientes con cáncer avanzado (incluido el RCC avanzado) y en voluntarios sanos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad, género, peso corporal, raza, función renal, genotipo UGT1A1 o genotipo CYP2C19.

Población pediátrica

El axitinib no se ha estudiado en pacientes de < 18 años.

Insuficiencia hepática

Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que el axitinib es metabolizado principalmente por el hígado. En comparación con sujetos con función hepática normal, la exposición sistémica después de una única dosis de axitinib fue similar en los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y más alta (aproximadamente 2 veces) en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). El axitinib no se ha estudiado en los sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

El axitinib sin cambios no se detecta en la orina.

El axitinib no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia renal. En estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica >1,5 veces el ULN o depuración de creatinina calculada <60 mL/min.

Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que la depuración de axitinib no se alteró en los sujetos con insuficiencia renal y que no se requiere ajustar la dosis de axitinib.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenia

No se han realizado estudios de carcinogenia con axitinib.

Genotoxicidad

El axitinib se probó utilizando una serie de ensayos genéticos toxicológicos conformados por ensayos *in vitro* de mutación reversa bacteriana (Ames), aberración cromosómica del linfocito humano y ensayos *in vivo* de micronúcleo de la médula del ratón. El axitinib no resultó mutagénico ni clastogénico en estos ensayos.

Deterioro de la fertilidad

El axitinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los humanos. Los resultados en el tracto reproductor masculino se observaron en los testículos/epidídimo (reducción del peso del órgano, atrofia o degeneración, menor cantidad de células germinales, hipospermia o formas de esperma anormales) a ≥ 100 mg/kg/día en los ratones (aproximadamente 306 veces el AUC a la dosis inicial recomendada en humanos) y ≥ 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 0,5 veces el AUC a la dosis inicial recomendada en humanos). Los resultados en el tracto reproductor femenino en ratas y perras incluyeron indicios de madurez sexual retrasada, cuerpo lúteo reducido o ausente, pesos uterinos más bajos y atrofia uterina a ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente equivalente al AUC a la dosis inicial recomendada en humanos).

El axitinib no afectó el apareamiento o la fertilidad en los ratones macho en ninguna de las dosis probadas hasta 100 mg/kg/día. Sin embargo, se observaron pesos testiculares más bajos, densidad y conteo de esperma a ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 72 veces el AUC a

la dosis inicial recomendada en humanos) después de por lo menos 70 días de tratamiento con axitinib. No se observaron efectos adversos sobre la reproducción masculina en los ratones a 10 mg/kg/día (aproximadamente 21 veces el AUC a la dosis inicial recomendada en humanos). En las ratas hembra, se observó una menor fertilidad y viabilidad embrionaria en todas las dosis probadas (≥ 30 mg/kg/día) después de por lo menos 15 días de tratamiento con axitinib (aproximadamente 64 veces el AUC a la dosis inicial recomendada en humanos).

Toxicidad en el desarrollo

Las ratas preñadas expuestas a axitinib a un nivel de dosis oral de 3 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC a la dosis inicial recomendada en humanos), mostraron una mayor incidencia de paladar hendido y variaciones comunes en la osificación esquelética. No se observaron alteraciones fetales en los ratones a un nivel de dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente equivalente al AUC a la dosis inicial recomendada en humanos).

Estudios de toxicidad en animales jóvenes

Se observó displasia fiseal en ratones y perros jóvenes que recibieron axitinib a dosis de ≥ 30 mg/kg/día durante por lo menos un mes (aproximadamente 37 veces el AUC a la dosis inicial recomendada en humanos); la incidencia y la gravedad estaban relacionadas con la dosis y los efectos fueron reversibles cuando se interrumpió el tratamiento. Se observaron caries dentales en los ratones tratados durante más de un mes a dosis de axitinib de ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente 9 veces el AUC a la dosis inicial recomendada en humanos); los resultados residuales, que indican una reversibilidad parcial, se observaron cuando se interrumpió el tratamiento. Para la displasia fiseal, se determinaron niveles de efecto cero de 10 mg/kg/día en los ratones (aproximadamente 8 veces el AUC a la dosis inicial recomendada en humanos) y de 10 mg/kg/día en perros (aproximadamente equivalente al AUC a la dosis inicial recomendada en humanos) en animales que recibieron axitinib durante un mes. Un nivel de efecto cero no se definió para las caries de los incisivos en ratones. No se han evaluado otras toxicidades de potencial preocupación para los pacientes pediátricos en animales jóvenes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, opadry rojo II 32K15441 y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se aplica.

6.3. Vida útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar el producto a temperatura ambiente menor a 30 °C.

“Todo Medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.”

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Presentación Comercial:

Caja x 4 blísteres x 14 tabletas recubiertas c/u + inserto.

Caja x 2 blísteres x 14 tabletas recubiertas c/u + inserto.

Muestra Médica: Caja x 4 blísteres x 14 tabletas recubiertas c/u + inserto.

6.6. Precauciones especiales para la eliminación y otros manejos

Cualquier producto sin usar o material de desecho se debe eliminar en conformidad con los requisitos locales.

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Freiburg, Alemania

Importado y Distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador

Basado en Documento de Producto CDS V 8.0 11 de Diciembre de 2019

Título del documento del producto: Axitinib

Version: 8.0

Fecha Efectiva: 11 de Diciembre de 2019

Reemplaza: 20 de Noviembre de 2014