



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INLYTA® Comprimidos Recubiertos 1 mg

INLYTA® Comprimidos Recubiertos 5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INLYTA®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 1 mg o 5 mg de axitinib.¹

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto¹

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (RCC) tras el fracaso de un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

4.2. Posología y método de administración

Posología

La dosis oral inicial recomendada de axitinib es de 5 mg dos veces al día.³ El axitinib se puede administrar con o sin alimentos.⁴

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 con base en la seguridad individual y la tolerabilidad.

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.⁵

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.⁶

No se requiere ajuste de dosis en base a edad, raza, género o peso corporal del paciente.⁷

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.⁸ El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib.⁸ Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo sin o con mínimo potencial de inhibición de CYP3A4/5.⁸ 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).⁸ Si se discontinúa la coadministración del inhibidor potente, se debe considerar volver a administrar la dosis de axitinib aplicada antes del inicio del tratamiento con inhibidor potente de CYP3A4/5.⁸

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.⁸ Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo sin o con mínimo potencial de inducción de CYP3A4/5.⁸ 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.⁸ Si se discontinúa la coadministración del inductor potente, se debe volver a administrar de inmediato dosis de axitinib aplicada antes del inicio del inductor potente de CYP3A4/5.⁸

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).⁷

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajustar la dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).⁹ 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].⁹ El



Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).⁹

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de la dosis (véase la sección 5.2).^{7, 10}

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a axitinib o a cualquiera de los excipientes listado en la sección 6.1.

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 los que se incluían la insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia ventricular derecha, en 6/359 pacientes (1,7%) que recibían axitinib y en 3/355 pacientes (0,8%) que recibían sorafenib.⁹¹ Los eventos de insuficiencia cardíaca de grado 3/4 se observaron en 2/359 pacientes (0,6%) que recibían axitinib y en 1/355 pacientes (0,3%) que recibían sorafenib.⁹¹ Se informó insuficiencia cardíaca fatal en 2/359 pacientes (0,6%) que recibían axitinib y en 1/355 pacientes (0,3%) que recibían sorafenib.⁹¹

En estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC se informó sobre eventos de insuficiencia cardíaca, entre los que se incluían la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardiopulmonar, disfunción ventricular izquierda, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha, en 12/672 pacientes (1,8%) que recibían axitinib.⁹¹ Se informó sobre eventos de insuficiencia cardíaca de grado 3/4 en 7/672 pacientes (1,0%) y se informó sobre eventos de insuficiencia cardíaca fatal en 2/672 pacientes (0,3%) que recibían axitinib.⁹¹

Debe controlarse periódicamente al paciente por posibles signos o síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con axitinib. El manejo de los eventos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción temporaria o la suspensión definitiva del tratamiento y/o una reducción de la dosis de 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 y en 103/355 pacientes (29%) que recibían sorafenib.¹¹ Se observó hipertensión de grado 3 en 55/359 pacientes (15%) que recibían axitinib y en 38/355 pacientes (11%) que recibían sorafenib e hipertensión de grado 4 en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib y en 1/355 pacientes (<1%) que recibían sorafenib.¹¹ Se informó crisis hipertensiva en 2/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib y en ninguno de los pacientes (0%) que recibían sorafenib.¹¹ La mediana de tiempo de la hipertensión (presión sanguínea sistólica >150 mmHg o presión sanguínea diastólica >100 mmHg) fue dentro del primer mes del comienzo del tratamiento con axitinib o sorafenib y se



observaron aumentos en la presión sanguínea tan solo a los 4 días después de la administración de axitinib.¹² La hipertensión se manejó con el tratamiento antihipertensivo estándar.¹² La suspensión del tratamiento con axitinib debido a la hipertensión ocurrió en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib y en ninguno de los pacientes (0%) que recibían sorafenib.¹³

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con RCC, se informó hipertensión en 344/672 pacientes (51%) que recibían axitinib. Hipertensión de grado 3 se informó en 148/672 pacientes (22%) que recibían axitinib. Hipertensión de grado 4 se informó en 7/672 pacientes (1%) que recibían axitinib.⁹²

La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de administrar axitinib. Se debe controlar a los pacientes respecto de la hipertensión y comenzar el tratamiento antihipertensivo estándar en caso necesario. 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 reanudarlo con una dosis más baja una vez que el paciente recupera la presión sanguínea normal (ver la sección 4.2). Si se interrumpe el tratamiento con axitinib, se debe controlar que los pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos no desarrollen hipotensión.

Aneurismas y disecciones arteriales.

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y / o disecciones arteriales. Antes de iniciar axitinib, este riesgo debe considerarse cuidadosamente en pacientes con 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 y en 29/355 pacientes (8%) que recibían sorafenib.¹¹ Se informó hipertiroidismo en 4/359 pacientes (1%) que recibían axitinib y en 4/355 pacientes (1%) que recibían sorafenib.¹¹ En los pacientes en los que el valor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) era <5 μ U/mL antes del tratamiento, se produjeron aumentos de la TSH a ≥ 10 μ U/mL en 79/245 pacientes (32%) que recibían axitinib y en 25/232 pacientes (11%) que recibían sorafenib.¹⁴

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con RCC, se informó hipotiroidismo en 165/672 pacientes (25%) que recibían axitinib. Hipertiroidismo se informó en 11/672 pacientes (2%) que recibían axitinib.⁹²

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 y en 4/355 pacientes (1%) que recibían sorafenib.¹⁵ El evento tromboembólico arterial más frecuente fue el accidente isquémico transitorio (1%).¹⁵ Se informó accidente cerebrovascular fatal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib y en ninguno de los pacientes (0%) que recibían sorafenib.¹⁵

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 recibían axitinib. Eventos tromboembólicos arteriales de grado 3 se informaron en 8/672 pacientes (1%). Eventos tromboembólicos arteriales de grado 4 se informaron en 9/672 pacientes (1%). Eventos tromboembólicos arteriales fatales se informaron en 2 pacientes (<1%) que recibían axitinib.⁹²

En estudios de monoterapia con axitinib, se informaron eventos tromboembólicos arteriales entre los que se incluían el accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y oclusión de la arteria retiniana en 16/699 pacientes (2%).¹⁶

El axitinib debe utilizarse con precaución en los pacientes con riesgo de sufrir estos eventos, o que tienen antecedentes de los mismos. No se ha estudiado la administración de axitinib en pacientes que sufrieron un evento tromboembólico arterial dentro de los 12 meses anteriores.¹⁷

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 y en 2/355 pacientes (1%) que recibían sorafenib.¹⁸ Se informaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3/4 en 9/359 pacientes (3%) que recibían axitinib, entre los cuales se incluían la embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis/oclusión venosa retiniana, y en 2/355 pacientes (1%) que recibían sorafenib.¹⁸ Se informó embolia pulmonar fatal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib y en ninguno de los pacientes (0%) que recibían sorafenib.¹¹

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 recibían axitinib. Eventos tromboembólicos venosos de grado 3 se informaron en 6/672 pacientes (1%). Eventos tromboembólicos venosos de grado 4 se informaron en 8/672 pacientes (1%). Eventos tromboembólicos venosos fatales se informaron en 1/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.⁹²

El axitinib debe utilizarse con precaución en los pacientes con riesgo de sufrir estos eventos o que tienen antecedentes de los mismos. No se ha estudiado el axitinib en pacientes que sufrieron un evento tromboembólico venoso dentro de los 6 meses anteriores.¹⁷

Aumento de hemoglobina o hematocrito

Durante el tratamiento con axitinib pueden producirse aumentos en la hemoglobina o el hematocrito, que reflejan un incremento en la masa de los glóbulos rojos. El aumento en la masa de los glóbulos rojos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.



La hemoglobina elevada por encima del límite superior normal (LSN) se observó en 31/320 pacientes (10%) que recibían axitinib y en 3/316 pacientes (1%) que recibían sorafenib.¹⁹

Se debe controlar la hemoglobina o el hematocrito antes del inicio del tratamiento con axitinib y periódicamente durante todo el tratamiento. Si la hemoglobina o el hematocrito aumentan por encima del nivel normal, los pacientes deben tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar para disminuir la hemoglobina o el hematocrito a un nivel aceptable.

Hemorragia

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, en el cual se excluyó a los pacientes con metástasis cerebral no tratada, se informaron eventos hemorrágicos en 58/359 pacientes (16%) que recibían axitinib y en 64/355 pacientes (18%) que recibían sorafenib.²⁰ Los eventos hemorrágicos más comunes en los pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (6%), hematuria (3%), hemoptisis (2%) y hemorragia rectal (2%).²⁰ Se informaron eventos hemorrágicos de grado 3/4 en 5/359 (1%) pacientes que recibían axitinib, entre los que se incluían hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal inferior y melenas, y en 11/355 pacientes (3%) que recibían sorafenib.²⁰ Se informó hemorragia fatal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib (hemorragia gástrica) y en 3/355 pacientes (1%) que recibían sorafenib.²⁰

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 recibían axitinib. Eventos hemorrágicos de grado 3 se informaron en 20/672 pacientes (3%). Eventos hemorrágicos de grado 4 se informaron en 7/672 pacientes (1%) y eventos hemorrágicos fatales se informaron en 3/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.⁹²

No se ha estudiado el axitinib en pacientes con evidencia de metástasis cerebral no tratada ni de 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 fistulas

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 y en ninguno de los pacientes (0%) que recibían sorafenib.¹¹ Además de los casos de perforación gastrointestinal, se informaron casos de fistulas en 2/359 pacientes (1%) que recibían axitinib y en 1/355 pacientes (<1%) que recibían sorafenib.¹¹ En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con RCC, se informaron perforación gastrointestinal y fistulas en 13/672 pacientes (2%) que recibían axitinib.⁹² En estudios de monoterapia con axitinib (N= 699), se informó perforación gastrointestinal fatal en 1/699 pacientes (<1%).²¹

Se debe controlar periódicamente la aparición de síntomas de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con axitinib.



Complicaciones de la 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 el criterio clínico para lograr 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 y en ninguno de los pacientes (0%) que recibían sorafenib.¹¹

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con RCC, se informó RPLS en 2/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.⁹²

La RPLS es un trastorno neurológico que puede ocasionar dolores de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos neurológicos y visuales. Puede presentarse hipertensión leve a severa. Para confirmar el diagnóstico de RPLS son necesarias las imágenes de una resonancia magnética. En los pacientes con signos o síntomas de RPLS se debe interrumpir temporalmente o suspender permanentemente la administración de axitinib. Se desconoce la seguridad de reanudar el tratamiento 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 y 26/355 pacientes (7%) que recibían sorafenib.¹¹ Se informó proteinuria de grado 3 en 11/359 pacientes (3%) que recibían axitinib y en 6/355 pacientes (2%) que recibían sorafenib.¹¹

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con RCC, se informó proteinuria en 142/672 pacientes (21%) que recibían axitinib. Proteinuria de grado 3 se informó en 32/672 pacientes (5%) que recibían axitinib. Proteinuria de grado 4 se informó en 1/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.⁹²

Se recomienda el control de la proteinuria antes del comienzo del tratamiento con axitinib y periódicamente durante el transcurso del 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 determinación de la dosis se observaron aumentos concurrentes de alanino aminotransferasa [ALT] (12 veces el LSN) y bilirrubina (2,3 veces el LSN), que se consideran hepatotoxicidad relacionada con el medicamento, en un paciente que recibió axitinib a una dosis inicial de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis inicial recomendada).²² En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC no se



observaron aumentos concurrentes de ALT (>3 veces el LSN) y bilirrubina (>2 veces el LSN) para axitinib (N= 359) ni sorafenib (N= 355).²²

Deben realizarse pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento con axitinib y periódicamente durante el transcurso del mismo.

Deterioro hepático

En estudios clínicos con axitinib, la exposición sistémica al axitinib fue aproximadamente 2 veces más alta en los sujetos con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B) en comparación con los sujetos con función hepática normal.⁹ Se recomienda una disminución de la dosis cuando se administre axitinib a pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B).⁹ No se ha estudiado la administración de axitinib en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh clase C).⁹

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) 1A1.²³

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.²⁴ 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.⁸ El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib.⁸ Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes sin o con mínimo potencial de inhibición de CYP3A4/5.⁸ Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib⁸ (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.²⁵ 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.⁸ Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes sin o con mínimo potencial de inducción de CYP3A4/5.⁸ Si se debe coadministrar un inductor potente de CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib⁸ (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.²⁶



Los estudios *in vitro* indicaron que el axitinib tiene un potencial para inhibir al CYP1A2.²⁶ 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).²⁶

Los estudios *in vitro* también indicaron que el axitinib tiene el potencial para inhibir al CYP2C8.²⁶ 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 CYP2C8.²⁷

Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también indicaron que el axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 ni CYP3A4/5.²⁶ 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*.²⁶

Estudios in vitro con glucoproteína P

Los estudios *in vitro* indicaron que el axitinib inhibe la glucoproteína P.²⁶ Sin embargo, no se espera que el axitinib inhiba la glucoproteína P a concentraciones plasmáticas terapéuticas.²⁶ Por lo tanto, no se espera que la coadministración de axitinib aumente la concentración plasmática de digoxina u otros sustratos de la glucoproteína p, *in vivo*.²⁶

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 humanos³⁰ (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.²⁸ Estudios en ratas preñadas han demostrado que el axitinib provocó efectos tóxicos sobre el feto (véase la sección 5.3).²⁸

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 para el 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.²⁹ Se desconoce si el axitinib se excreta en la leche humana.²⁹

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 o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad del axitinib se ha evaluado en 672 pacientes con RCC avanzado, que participaron en el estudio clínico aleatorizado pivotal o en 4 estudios de monoterapia adicionales con axitinib.⁹² Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al axitinib en 359 pacientes con RCC avanzado que participaron de un estudio clínico aleatorizado en comparación con sorafenib.³²

La duración mediana del tratamiento fue de 6,4 meses (rango de 0,03 a 22,0) para los pacientes que recibían axitinib y de 5,0 meses (rango de 0,03 a 20,1) para los pacientes que recibieron sorafenib.^{33,34} Las modificaciones de la dosis o el retraso temporal del tratamiento debido a un evento adverso se produjeron en 199/359 pacientes (55%) que recibían axitinib y en 220/355 pacientes (62%) que recibían sorafenib.³⁵ La suspensión permanente debido a un evento adverso ocurrió en 33/359 pacientes (9%) que recibían axitinib y en 46/355 pacientes (13%) que recibían sorafenib.¹³

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) observadas siguiendo el tratamiento con axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, disfonía, síndrome de eritrodismetasia palmar plantar (mano-pie), disminución de peso, vómitos, astenia y estreñimiento.³⁶

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

En la [Tabla 1](#) se presentan las reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron axitinib o sorafenib.



Las reacciones adversas se listan según el sistema de clasificación de órganos, categoría de frecuencia y grado de severidad. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10.000$) y se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en el estudio de RCC en pacientes que recibieron axitinib o sorafenib^{15,36,37,38,89,91}

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción Adversa ^a	Axitinib (N= 359)		Sorafenib (N= 355)	
			Todos los grados ^b	Grado ≥ 3	Todos los grados ^b	Grado ≥ 3
			%	%	%	%
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Frecuente	Anemia	3,6	0,6	11,5	3,9
	Infrecuente	Policitemia	0,8	0,3	0	0
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	19,2	0,3	8,2	0
	Frecuente	Hipertiroidismo	1,1	0	1,1	0,3
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente	Disminución del apetito	34,0	5,0	28,5	3,7
	Frecuente	Deshidratación	6,4	3,6	2,5	1,1
		Hipercalemia	3,1	1,4	2,3	0,8
		Hipercalcemia	2,8	0,3	1,7	0,6
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza	13,6	0,6	11,3	0
		Disgeusia	10,6	0	8,2	0
	Frecuente	Mareos	9,2	0,6	4,2	0
	Infrecuente	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	0,3	0,3	0	0
Trastornos del oído y el laberinto	Frecuente	Tinnitus	3,1	0	0,8	0
Trastornos cardíacos	Frecuente	Eventos de insuficiencia cardíaca ^c	1,7	1,1	0,8	0,6
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	40,4	15,6	29,0	11,0
		Hemorragia ^d	16,2	1,7	18,0	3,9
	Frecuente	Eventos embólicos y trombóticos venosos ^e	3,1	2,8	0,6	0,6
		Eventos embólicos y trombóticos arteriales ^f	1,4	1,4	1,1	1,1
	Infrecuente	Crisis hipertensiva	0,6	0,6	0	0

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción Adversa ^a	Axitinib (N= 359)		Sorafenib (N= 355)	
			Todos los grados ^b	Grado ≥3	Todos los grados ^b	Grado ≥3
			%	%	%	%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy frecuente	Disnea	14,8	2,5	12,1	2,8
		Tos	15,3	0,8	16,6	0,6
		Disfonía	30,9	0	13,5	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	54,9	10,6	53,2	7,3
		Vómitos	23,7	3,3	17,2	0,8
		Náuseas	32,3	2,5	21,7	1,1
		Dolor abdominal	14,2	2,2	10,7	0,8
		Estomatitis	15,0	1,4	12,4	0,3
		Estreñimiento	20,3	1,1	20,3	0,8
		Dispepsia	10,0	0	2,3	0
	Frecuente	Hemorroides	4,2	0	1,4	0,3
		Glosodinia	3,1	0	1,1	0
		Dolor abdominal superior	8,1	0,8	3,9	0,3
Infrecuente	Perforación gastrointestinal y fistulas ^g	0,8	0	0,3	0	
Trastornos hepatobiliares	Infrecuente	Hiperbilirrubinemia	0,8	0,3	0,8	0,6
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmar plantar (síndrome mano-pie)	27,3	5,0	51,0	16,1
		Erupción	12,5	0,3	31,5	3,9
		Sequedad de la piel	10,0	0	10,7	0
	Frecuente	Eritema	2,2	0	10,1	0,3
		Prurito	6,7	0	12,4	0
		Alopecia	3,9	0	32,4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Artralgia	15,0	1,9	11,0	1,4
		Dolor en la extremidad	12,5	0,6	13,5	0,6
	Frecuente	Mialgia	7,0	0,8	2,8	0



Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción Adversa ^a	Axitinib (N= 359)		Sorafenib (N= 355)	
			Todos los grados ^b	Grado ≥3	Todos los grados ^b	Grado ≥3
			%	%	%	%
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Proteinuria	10,9	3,1	7,3	1,7
Trastornos generales y trastornos en el lugar de la administración	Muy frecuente	Fatiga	39,0	11,4	31,5	5,1
		Astenia	20,6	5,3	14,1	2,5
		Inflamación de las mucosas	15,3	1,4	12,4	0,6
Investigaciones	Muy frecuente	Disminución de peso	24,8	2,2	20,8	1,4
	Frecuente	Aumento de la lipasa	2,5	0,6	5,4	3,4
		Aumento de la creatinina	2,8	0,3	0,8	0
		Aumento de la alanino aminotransferasa	2,2	0,3	3,7	1,7
		Aumento de la fosfatasa alcalina	1,9	0,3	2,0	0
		Aumento de la aspartato aminotransferasa	1,1	0,3	3,7	1,1
		Aumento de la amilasa	1,7	0	3,9	0,3

^a Las reacciones adversas están listadas según la frecuencia emergente del tratamiento y por toda causalidad.

^b Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del National Cancer Institute, versión 3.0.

^c Los eventos de insuficiencia cardíaca incluyen preferentemente los siguientes términos (todos los grados de frecuencia): insuficiencia cardíaca (0,6%), insuficiencia cardiopulmonar (0,6%), disfunción ventricular izquierda (0,3%) e insuficiencia ventricular derecha (0,3%).

^d Hemorragia incluye preferentemente los siguientes términos (todos los grados de frecuencia): epistaxis (6,1%), hematuria (3,3%), hemoptisis (2,2%), hemorragia rectal (2,2%), hemorragia cerebral (0,3%), hemorragia gástrica (0,3%) y hemorragia gastrointestinal baja (0,3%).

^e Eventos embólicos y trombóticos venosos incluye preferentemente los siguientes términos (todos los grados de frecuencia): embolia pulmonar (1,9%), oclusión venosa retiniana o trombosis (0,6%) y trombosis venosa profunda (0,6%).

^f Eventos embólicos y trombóticos arteriales incluye preferentemente los siguientes términos (todos los grados de frecuencia): ataque isquémico transitorio (0,8%) y accidente cerebrovascular (0,3%). En estudios de monoterapia con axitinib también se informó infarto de miocardio (0,1%).

^g Perforación gastrointestinal y fistulas incluye preferentemente los siguientes términos (todos los grados de frecuencia): fistulas (0,3%), fistula anal (0,3%) y perforación gastrointestinal (0,3%).

4.9. Sobredosis

No existen tratamientos específicos para la sobredosis de axitinib.³⁹

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).⁴⁰



En un estudio clínico de descubrimiento de dosis con axitinib, los sujetos 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 hemoptisis fatal.⁴¹

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 quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3.⁴² Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, crecimiento de tumores y progresión metastásica del cáncer.⁴² Se ha demostrado que el axitinib inhibe potentemente la proliferación y supervivencia de la célula endotelial mediada por VEGF.⁴² 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.⁴²

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.^{24,43} 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.^{43,44}

Eficacia clínica

La seguridad y la eficacia del axitinib se evaluaron en un estudio fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico.⁴⁵ 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).³² El criterio de valoración principal, la supervivencia libre de progresión (PFS), se evaluó utilizando una revisión central independiente ciega.⁴⁶ Los puntos de valoración secundarios incluyeron el índice de respuesta objetiva (ORR) y la supervivencia general (OS).⁴⁷

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.⁴⁸ Las características iniciales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre los grupos con axitinib y sorafenib con respecto a edad, género, raza, estado de desempeño del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG), región geográfica y tratamiento anterior.^{48,49}



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).⁵⁰ No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos respecto a la OS.⁵¹

Tabla 2. Resultados de eficacia por evaluación independiente^{50,51,52,53}

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	N=361	N=362		
% (95 % IC)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^f (1,41, 3,00)	0,0001 ^g

IC: Intervalo de confianza; HR: Índice de riesgo (axitinib/sorafenib); ITT: Intención de tratamiento; ORR: Índice de respuesta objetiva; OS: supervivencia 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.

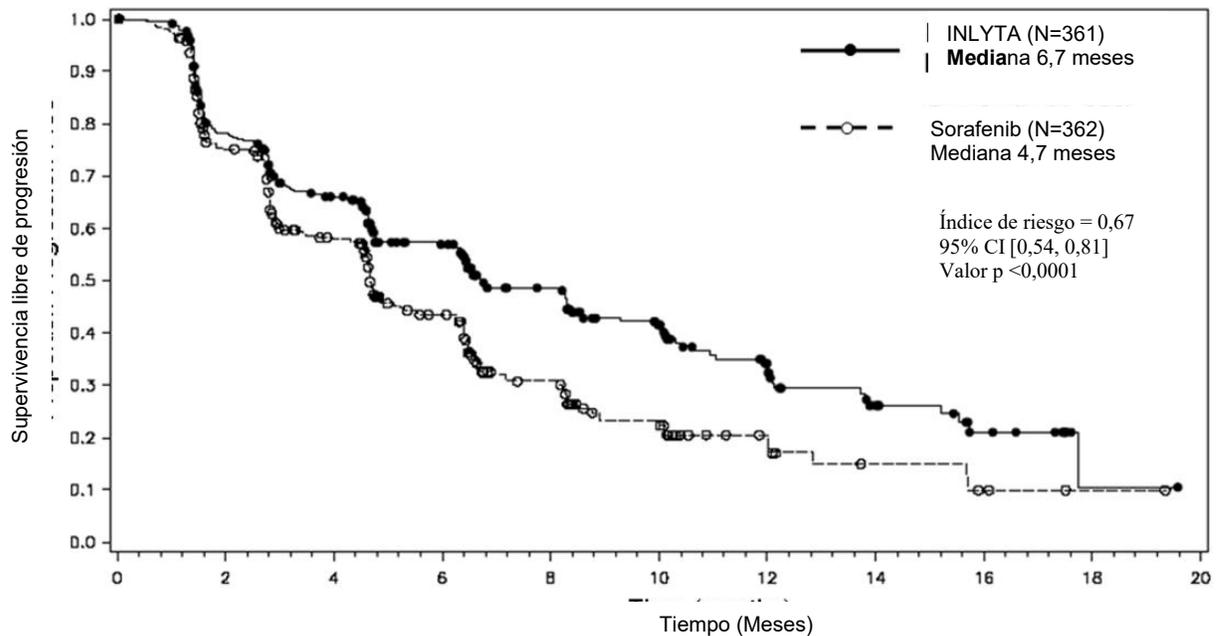
^e Valor p de un lado de una prueba log-rank de tratamiento estratificado por el estado de desempeño de ECOG y terapia anterior.

^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 general⁵⁴



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.^{55,56} La vida media plasmática de axitinib varía de 2,5 a 6,1 horas.⁵⁷ 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.⁵⁸ En base a la corta vida media de axitinib, se espera un estado estable dentro de 2 a 3 días de la dosis inicial.⁵⁸

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 $T_{m\acute{a}x}$ mediano de 2,5 a 4,1 horas.⁵⁹ La administración de axitinib con una comida rica en grasas moderada tuvo como resultado una exposición 10 % más baja en comparación con el ayuno nocturno.^{4,60,61} Una comida rica en grasas y calorías tuvo como resultado una exposición un 19 % más alta en comparación con el ayuno nocturno.^{4,60,61} El axitinib se puede administrar con o sin alimentos.⁴

La $C_{m\acute{a}x}$ promedio y AUC aumentaron proporcionalmente sobre un rango de dosificación de axitinib de 5 a 10 mg.⁶² 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 .⁶³ 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.^{64,65} La depuración oral de la media



geométrica y el volumen de distribución aparente fueron de 38 L/h y 160 L, respectivamente.^{64,65}

Metabolismo y eliminación

El axitinib es metabolizado principalmente en el hígado por CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1.⁶⁶ 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.^{67,68,69} El axitinib sin cambios, que representa el 12 % de la dosis, fue el principal componente identificado en las heces.^{68,69,70} 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.^{68,69,70} En el plasma, el metabolito N-glucurónido 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.^{68,69,70}

Los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido aparecen aproximadamente 400 veces y 8000 veces menos en potencia *in vitro*, respectivamente, frente al VEGFR-2 en comparación con axitinib.⁴²

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.^{7,10,71}

Población pediátrica

El axitinib no se ha estudiado en pacientes de < 18 años.⁷²

Insuficiencia hepática

Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que el axitinib es metabolizado principalmente por el hígado.^{66,69} 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).^{9,73,74} El axitinib no se ha estudiado en los sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).⁷⁵

Insuficiencia renal

El axitinib sin cambios no se detecta en la orina.^{68,69,70}

El axitinib no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia renal.⁷⁶ 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.^{76,77, 78, 79, 80}



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.^{7,10}

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenia

No se han realizado estudios de carcinogenia con axitinib.⁸¹

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 ósea del ratón.⁸² El axitinib no resultó mutagénico ni clastogénico en estos ensayos.⁸³

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).^{84,85} Los resultados en el tracto reproductor femenino en ratas y perros 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).^{30,84}

El axitinib no afectó el apareamiento o la fertilidad en los ratones macho en ninguna de las dosis probadas hasta 100 mg/kg/día.⁸⁶ 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.⁸⁴ 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).⁸⁴ En los ratones 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).⁸⁴

Toxicidad en el desarrollo

Las ratonas 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.⁸⁴ 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).⁸⁴



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.^{84,87} 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.^{84,87} 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.⁸⁴ Un nivel de efecto cero no se definió para las caries de los incisivos en ratones.⁸⁷ 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 PH102, croscarmelosa sódica, dióxido de titanio, estearato de magnesio, glicerol triacetato, Hipromelosa 15cP, lactosa monohidrato, óxido de hierro rojo, agua purificada, c.s.

6.2. Incompatibilidades

No aplica.

6.3. Vida útil

36 meses.⁸⁸

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenado a no más de 30 °C.⁸⁸

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster bilaminado de aluminio, rotulado o frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante, sello de inducción y cierres resistentes a niños, rotulado.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS versión 8.0



7. REFERENCIAS

All documents are contained in the Common Technical Document (CTD). References are for documentation purposes and are NOT required to be included in local inserts.

1. Module 3, Section 3.2.P.1. Quality section of CTD.
2. Module 2, Module 2.5. Clinical Overview of CTD.
3. Module 2, Section 2.7.2.2.2.5.1. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
4. Module 2, Section 2.7.1.3.3.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
5. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Section 5.3.1.1.
6. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Section 5.3.1.1.1.
7. Module 2, Section 2.7.2.3.5.1. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
8. Module 2, Section 2.7.2.3.9.2.1. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
9. Module 2, Section 2.7.2.3.4.3.7. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
10. Population Modeling Analysis Report PMAR-00079 (dated 13 October 2010).
11. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.6.2.3.
12. Study Report entitled: Assessment of Blood Pressure Effects in Axitinib Studies (dated 21 February 2011).
13. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.6.6.1.
14. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.7.4.2.
15. Module 2, Section 2.7.4, Summary of Clinical Safety Addendum Appendix 1, Tabla 8.1.1.
16. Module 2, Section 2.7.4, Summary of Clinical Safety Addendum Appendix 1, Tabla 8.1.3a.
17. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Section 5.2.2.
18. Module 2, Section 2.7.4, Appendix 2 RMP Tabla 8.9.1. Summary of Clinical Safety of CTD.
19. Clinical Study Report A4061032 Supplement 2 (dated 07 November 2011)



20. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.6.8.3.
21. Module 2, Section 2.7.4, Summary of Clinical Safety Addendum Appendix 1 Tabla 8.2.1a.
22. Study Report entitled: Assessment of Axitinib Effect on Hepatic Function (dated 15 March 2011).
23. Module 2, Section 2.6.4.5.2. Pharmacokinetics Written Summary of CTD.
24. Module 2, Section 2.7.2.2.2.3.1. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
25. Module 2, Section 2.7.2.2.2.3.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
26. Module 2, Section 2.6.4.7. Pharmacokinetics Written Summary of CTD.
27. Module 2, Section 2.7.2.2.2.5.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
28. Module 2, Section 2.4.4.11.5. Nonclinical Overview of CTD.
29. Module 2, Section 2.7.4.5.4, Summary of Clinical Safety of CTD.
30. Module 2, Section 2.4.4.11.4. Nonclinical Overview of CTD.
31. Module 2, Section 2.7.4.1.1.1. Summary of Clinical Safety of CTD.
32. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.1.1.
33. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.3.1.1.
34. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.3.1.2.
35. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.6.7.1.
36. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.6.2.2.
37. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.6.2.4.
38. Clinical Study Report A4061032 Supplement 2 (dated 07 November 2011), Tabla 13.7.2.2.
39. Module 2, Section 2.7.4.5.5. Summary of Clinical Safety of CTD.
40. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), In-text Tabla 11.
41. Clinical Study Report A4060010 (dated 03 November 2005).
42. Module 2, Section 2.6.2.2.



43. Clinical Study Report A4061004 (dated 25 July 2005).
44. Module 2, Section 2.7.2.3.7.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
45. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Section 5.1.
46. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Section 5.4.1.
47. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Section 5.4.2.
48. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.4.1.1.
49. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.2.1.1.
50. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.4.1.2.
51. Clinical Study Report A4061032 Supplement 3 (dated 23 December 2011), Tabla 13.4.2.2.
52. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Section 7.1.
53. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Tabla 13.4.3.2.
54. Clinical Study Report A4061032 (dated 16 March 2011), Figura 14.1.1.
55. Module 2, Section 2.7.1.2.2. Summary of Biopharmaceutic Studies and Analytical Methods of CTD.
56. Clinical Study Report A4061007 (dated 08 February 2006).
57. Module 2, Section 2.7.2.3.4.4. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
58. Module 2, Section 2.7.2.3.3. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
59. Module 2, Section 2.7.2.3.4.1. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
60. Module 2, Section 2.7.1.2.1 Summary of Biopharmaceutic Studies and Analytical Methods of CTD.
61. Clinical Study Report A4061053 (dated 09 December 2009).
62. Module 2, Section 2.7.2.3.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
63. Module 2, Section 2.6.4.4.1. Pharmacokinetics Written Summary of CTD.
64. Module 2, Section 2.7.2.2.2.6.4. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
65. Interim Pharmacokinetic Report for Study A4061046 (dated 23 December 2010).



66. Module 2, Section 2.6.4.5 Pharmacokinetics Written Summary of CTD.
67. Module 2, Section 2.6.4.6.3. Pharmacokinetics Written Summary of CTD.
68. Module 2, Module 2.7.2.2.1.1. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
69. Clinical Study Report A4061003 (dated 23 December 2004).
70. Module 2, Section 2.6.4.5.4.3. Pharmacokinetics Written Summary of CTD.
71. Population Modeling Analysis Report PMAR-00075 (dated 13 August 2010).
72. Module 2, Section 2.7.4.5.1.1.1 Summary of Clinical Safety of CTD.
73. Module 2, Section 2.7.2.2.2.4.1. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
74. Clinical Study Report A4061036 (dated 01 June 2009).
75. Module 2, Section 2.7.2.3.9.1.1. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
76. Module 2, Section 2.7.2.3.9.1.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD.
77. Clinical Study Report A4061012 (dated 28 May 2008).
78. Clinical Study Report A4061023 (dated 13 May 2009).
79. Clinical Study Report A4061032, Section 5.2.1.
80. Clinical Study Report A4061035 (dated 25 October 2010).
81. Module 2, Section 2.4.4.5. Nonclinical Overview of CTD.
82. Module 2, Section 2.4.4.4. Nonclinical Overview of CTD.
83. Module 2, Section 2.4.4.11.6.5. Nonclinical Overview of CTD.
84. Module 2, Section 2.4.4.10, Tabla 2.4-4. Nonclinical Overview of CTD.
85. Module 2, Section 2.6.6.3.2.1. Toxicology Written Summary of CTD.
86. Module 2, Section 2.4.4.6.1. Nonclinical Overview of CTD.
87. Module 2, Section 2.4.4.11.3. Nonclinical Overview of CTD.
88. Module 3, Section 3.2.P.8.1. Quality section of CTD.
89. Module 2, Section 2.5, Clinical Overview Addendum entitled: A Clinical Overview to Support Safety Revisions to the Axitinib Product Label: Addition of the Adverse Drug Reaction Glossodynia and Revisions for Added Specificity and Consistency.



90. Module 2, Section 2.7.4, Summary of Clinical Safety Addendum Appendix 1, Table 8.1.3a.
91. Module 2, Section 2.5, Clinical Overview entitled: A Clinical Overview to Support Safety Revisions to the Axitinib Product Label: Addition of the Adverse Drug Reaction Cardiac Failure Events.
92. Module 2, Section 2.5, Clinical Overview entitled: To Support the Update of Adverse Drug Reaction Frequencies and Label Changes Associated with Adverse Drug Reaction Frequency Updates to the axitinib Core Product Label, Oct 2014.
93. 2.5 Clinical Overview, To Support Addition of Anuerysms and Artery Dissections as an Adverse Drug Reaction in Section 4.4 and Section 4.8 of the Axitinib Core Data Sheet, Dec 2019.
94. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document, Axitinib, Dec 2019.