INLYTA
AXITINIB
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada | Industria alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **INLYTA 1 mg** contiene:

Axitinib	1,000 mg
Celulosa microcristalina	63,250 mg
Lactosa monohidrato	32,000 mg
Croscarmelosa sódica	3,000 mg
Estearato de magnesio	0,750 mg
Opadry II rojo	4,000 mg

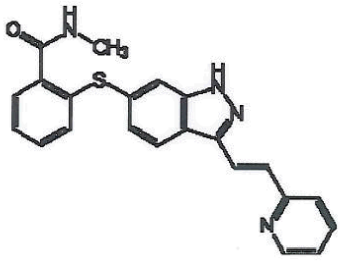
Cada comprimido de **INLYTA 5 mg** contiene:

Axitinib	5,000 mg
Celulosa microcristalina	107,430 mg
Lactosa monohidrato	56,000 mg
Croscarmelosa sódica	5,250 mg
Estearato de magnesio	1,320 mg
Opadry II rojo	7,000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, código ATC: L01XE17.

INDICACIONES
INLYTA (AXITINIB) está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado luego del fracaso de un tratamiento sistémico previo.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS
DESCRIPCIÓN
INLYTA (AXITINIB) es un inhibidor de quinasas. El nombre químico de axitinib es N-metil-2-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1H-indazol-6-ilsulfanil]-benzamida. La fórmula molecular es $C_{22}H_{18}N_4OS$ y el peso molecular es de 386,47 daltons. La estructura química está representada por la siguiente figura:



Axitinib es un polvo de color blanco a amarillo pálido, con un pKa de 4,8. La solubilidad de axitinib en medios acuosos con un pH que oscila entre 1,1 y 7,8 está por encima de los 0,2 µg/ml. El coeficiente de partición (n-octanol/agua) es de 3,5.
INLYTA (AXITINIB) se suministra como comprimidos recubiertos de color rojo que contienen 1 mg o 5 mg de axitinib junto con celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y Opadry II rojo 32K15441 como principios inactivos. La cubierta Opadry II 32K15441 roja contiene lactosa monohidrato, HPMC 2910/hipromelosa 15cP, dióxido de titanio, triacetina (glicerol triacetato) y óxido de hierro rojo.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Se ha demostrado que axitinib inhibe los receptores de las tirosinas quinasas, incluidos los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, el crecimiento tumoral y la progresión del cáncer. Axitinib *in vitro* y en modelos de ratón inhibió la supervivencia y proliferación celular del endotelio inducidas por el VEGF. Se demostró que axitinib inhibe el crecimiento tumoral y la fosforilación del VEGFR-2 en modelos de xenoinjerto de tumor en ratones.

Farmacodinamia

El efecto de una dosis oral única de INLYTA (AXITINIB 5 mg) sobre el intervalo QTc en ausencia y presencia de 400 mg de ketoconazol se evaluó en un estudio cruzado de dos vías, aleatorizado y simple ciego, del que participaron 35 sujetos sanos. No se detectaron cambios importantes en el intervalo QTc medio (es decir, >20 ms) respecto del placebo hasta 3 horas después de la dosis. No obstante, no pueden descartarse incrementos menores en el intervalo QTc medio (es decir, <10 ms).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

En el análisis farmacocinético de la población, se recopilaron datos de 17 ensayos realizados en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Un modelo de distribución bicompartimental con absorción de primer orden y latencias describe de forma adecuada el perfil del axitinib en cuanto a concentración-tiempo.

Absorción

Después de la administración de una dosis oral única de 5 mg, la mediana de $T_{máx}$ varió entre 2,5 y 4,1 horas. Basado en la vida media plasmática, el estado de equilibrio se espera dentro de los 2 a 3 días de administración de la dosis. La administración de 5 mg de axitinib dos veces al día produjo una acumulación aproximada de 1,4 veces en comparación con la administración de una dosis única. En estado de equilibrio, axitinib exhibe una farmacocinética aproximadamente lineal dentro de un rango de dosis de 1 mg a 20 mg. La biodisponibilidad absoluta media de axitinib después de una dosis oral de 5 mg es de 58%. Comparado con un ayuno de toda la noche, la administración de INLYTA (AXITINIB) junto con una comida de contenido graso moderado produjo un descenso de 10% en el ABC mientras que, con una comida de alto contenido graso y calórico, el aumento del ABC fue de 19%. INLYTA (AXITINIB) puede administrarse junto con las comidas o lejos de ellas [*ver Posología y administración]*.

Distribución

Axitinib muestra una fuerte unión (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, con preferencia a la albúmina, y una unión moderada a la alfa-1 glucoproteína ácida. En pacientes con CCR avanzado (n=20), para una dosis de 5 mg dos veces al día con las comidas, la media geométrica (CV%) para $C_{máx}$ y AUC_{0-24} fue de 27,8 (79%) ng/ml y 265 (77%) ng.h/ml, respectivamente. La media geométrica (CV%) para la depuración y el volumen aparente de distribución fue de 38 (80%) l/h y 160 (105%) l, respectivamente.

Metabolismo

La vida media plasmática de INLYTA (AXITINIB) varía entre 2,5 y 6,1 horas. Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado a través del CYP3A4/5 y, en menor medida, de CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1.

Eliminación

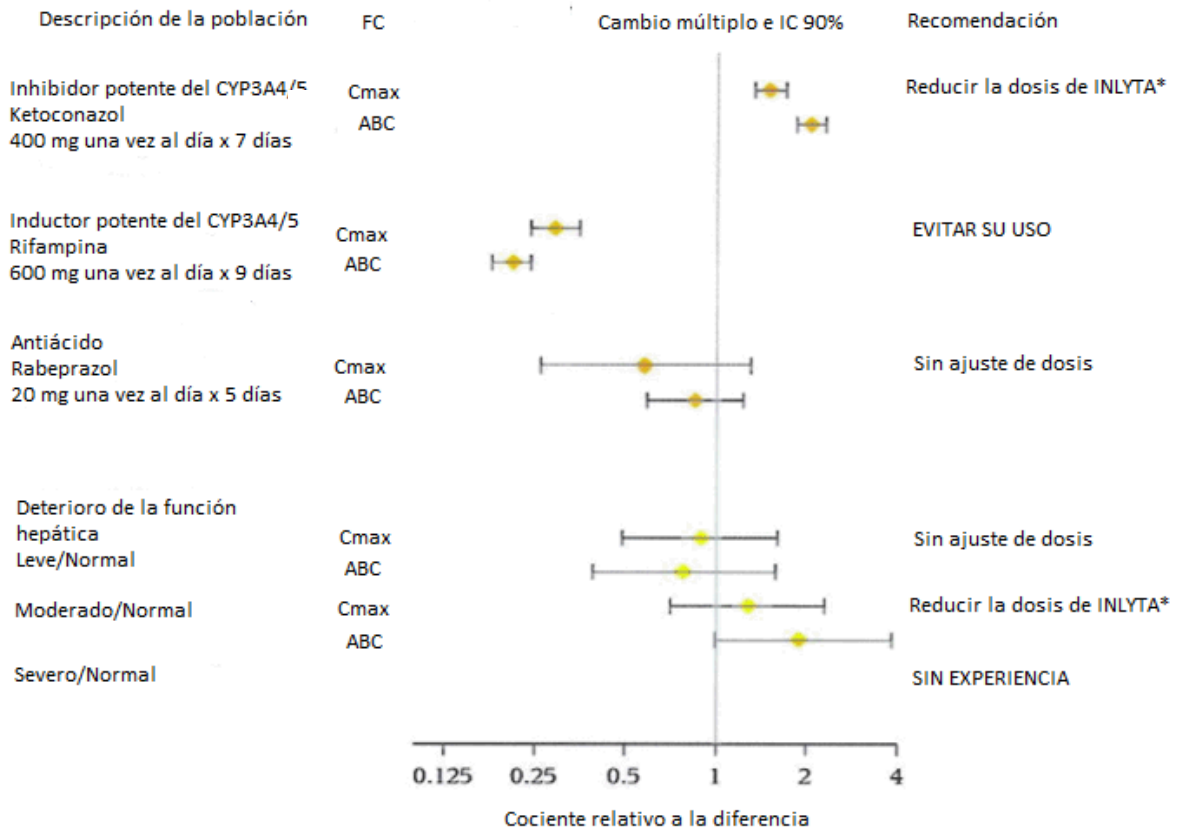
Después de la administración oral de una dosis radiactiva de 5 mg de axitinib, el 41% de la radiactividad se recuperó en las heces y el 23% en la orina. El principal componente identificado en las heces fue el axitinib no modificado, que representó un 12% de la dosis. En orina, no se detectó axitinib no modificado y la mayor parte de la radiactividad recuperada consistió en ácido carboxílico y metabolitos sulfóxidos. En plasma, el componente radiactivo predominante (50% de la radiactividad circulante) fue el metabolito N-glucurónido, mientras que el axitinib no modificado y el metabolito sulfóxido representaron cada uno alrededor del 20% de la radiactividad circulante.

Los metabolitos sulfóxidos y N-glucurónidos muestran una potencia *in vitro* de aproximadamente ≥400 veces más baja contra el VEGFR-2 en comparación con axitinib.

Interacciones medicamentosas

Efectos de otros medicamentos sobre INLYTA(AXITINIB): Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado mediante el CYP3A4/5. Además, la solubilidad acuosa de axitinib depende del pH: a mayor pH, menor solubilidad. La figura 1 describe los efectos de un potente inhibidor del CYP3A4/5, un potente inductor del CYP3A4/5 y un antiácido sobre la farmacocinética de axitinib [*ver Posología y administración e Interacciones medicamentosas*].

Figura 1. Impacto de la administración concomitante de medicamentos y del deterioro de la función hepática sobre la farmacocinética de axitinib



AUC: área debajo de la curva; $C_{máx}$: concentración máxima. *Véase Posología y administración

Efectos de INLYTA(AXITINIB) sobre otros medicamentos: Los estudios *in vitro* demostraron que axitinib tiene el potencial de inhibir el CYP1A2 y el CYP2C8. Sin embargo, la coadministración de axitinib con paclitaxel, un sustrato del CYP2C8, no incrementó las concentraciones plasmáticas del paclitaxel en los pacientes.

Los estudios *in vitro* indicaron que, a concentraciones plasmáticas terapéuticas, axitinib no inhibe el CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1. Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos indicaron que axitinib no induce al CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5.

Axitinib es un inhibidor del transportador de eflujo P-glucoproteína (P-gp) *in vitro*. Sin embargo, esta inhibición no es esperable a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro de la función hepática

Los efectos del deterioro de la función hepática sobre la farmacocinética de axitinib se describen en la figura 1 [*ver Posología y administración, Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas*].

Pacientes con deterioro de la función renal
El análisis farmacocinético poblacional (basado en la función renal preexistente) se llevó a cabo en 590 voluntarios sanos y pacientes, incluidos cinco pacientes con deterioro de la función renal severo (15 ml/min ≤ CLcr <29 ml/min), 64 pacientes con deterioro de la función renal moderado (30 ml/min ≤ CLcr <59 ml/min), y 139 pacientes con deterioro de la función renal leve (60 ml/min ≤ CLcr <89 ml/min). El deterioro de la función renal leve a severo no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de axitinib. Sólo se dispone de los datos de un paciente con enfermedad renal en etapa terminal [*ver Uso en poblaciones específicas*].

Otros factores intrínsecos
Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la edad, el sexo, la raza, el peso corporal, la superficie corporal, el genotipo UGT1A1 y el genotipo CYP2C19 no producen efectos clínicamente relevantes sobre la depuración de axitinib.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con axitinib.
Axitinib no mostró respuesta mutagénica en un ensayo (Ames) de mutación inversa bacteriana *in vitro* ni respuesta clastogénica en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* con linfocitos humanos. Axitinib tuvo efectos genotóxicos en un ensayo de micronúcleos *in vivo* con médula ósea de ratón.
INLYTA (AXITINIB) tiene el potencial de deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en humanos. En estudios toxicológicos de dosis repetidas, el deterioro del aparato reproductor masculino se observó en los testículos y el epidídimo (disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, disminución de la cantidad de células germinativas, hipospermia o espermatozoides con formas anormales, disminución en la densidad y el recuento de espermatozoides) a dosis ≥15 mg/kg administradas dos veces al día en ratones (aproximadamente 7 veces la exposición sistémica (AUC) de los pacientes a la dosis inicial recomendada) y dosis ≥1,5 mg/kg administradas dos veces al día en perros (aproximadamente 0,1 veces el AUC de los pacientes a la dosis inicial recomendada). Los hallazgos del sistema reproductor femenino en ratones y perros incluyeron signos de retraso de la maduración sexual, reducción o ausencia del cuerpo lúteo, disminución de los pesos uterinos y atrofia uterina a ≥5 mg/kg/dosis (aproximadamente 1,5 o 0,3 veces el AUC de los pacientes a la dosis inicial recomendada en comparación con ratones y perros, respectivamente).
En un estudio de fertilidad con ratones, axitinib no afectó ni el apareamiento ni la tasa de fertilidad en los machos cuando se lo administró por vía oral dos veces al día en cualquiera de las dosis evaluadas hasta 50 mg/kg/dosis después de al menos 70 días de administración (aproximadamente 57 veces el AUC de los pacientes a la dosis inicial recomendada). En ratones hembra, se observó disminución de la fertilidad y la viabilidad embrionaria a todas las dosis evaluadas (≥15 mg/kg/dosis administrados por vía oral dos veces al día) después de al menos 15 días de tratamiento con axitinib (aproximadamente 10 veces el AUC de los pacientes a la dosis inicial recomendada).

ENSAYOS CLÍNICOS
En un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, se evaluó la seguridad y eficacia de INLYTA (AXITINIB). Los pacientes (N=723) con CCR avanzado cuya enfermedad había progresado durante o después de 1 tratamiento previo con terapias sistémicas (como regímenes que contenían sunitinib, bevacizumab, temsirolimus o citoquinas) fueron aleatorizados (1:1) para recibir INLYTA (AXITINIB) (N=361) o sorafenib (N=362). La sobrevida libre de progresión (SLP) fue evaluada por un comité de revisión central, independiente y en ciego. Otras variables estudiadas fueron las tasas de respuesta objetiva (ORR, *por sus siglas en inglés*) y la sobrevida global (SG).
Del total de inscriptos en este estudio, 389 pacientes (54%) habían recibido un tratamiento previo basado en sunitinib; 251 pacientes (35%), un tratamiento previo basado en citoquinas (interleucina-2 o interferón-alfa); 59 pacientes (8%), un tratamiento previo basado en bevacizumab y 24 pacientes (3%), un tratamiento previo basado en temsirolimus. Las características demográficas y patológicas iniciales fueron similares entre los grupos tratados con INLYTA (AXITINIB) y sorafenib respecto de la edad (mediana de 61 años), el sexo (72% masculinos), la raza (75% blancos, 21% asiáticos), el

estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG performance status, *por sus siglas en inglés*) (ECOG 0, 55%; ECOG 1, 45%) y la histología (99% de células claras).

Se observó una ventaja estadísticamente significativa de INLYTA (AXITINIB) respecto de sorafenib para la SLP (véase la tabla 1 y la figura 2), sin ninguna diferencia estadísticamente significativa para la SG.

Tabla 1. Resultados de eficacia

Criterio de valoración/población de estudio	INLYTA (AXITINIB)	Sorafenib	HR (IC 95%)	Valor de p
ITT global	N=361	N=362		
Mediana de SLP[a,b] en meses (IC 95%)	6,7 (6,3; 8,6)	4,7 (4,6; 5,6)	0,67 (0,54; 0,81)	<0,0001[c]
Mediana de SG en meses (IC 95%)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
% ORR (IC 95%)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06[d] (1,41; 3,00)	–[e]
SLP según tratamiento anterior				
Subgrupo refractario a sunitinib	N=194	N=195		
Mediana, meses (IC 95%)	4,8 (4,5; 6,4)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,57; 0,96)	–[e]
Subgrupo refractario a citoquinas	N=126	N=125		
Mediana, meses (IC 95%)	12,1 (10,1; 13,9)	6,5 (6,3; 8,3)	0,46 (0,32; 0,68)	_[e]

IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgos instantáneos (INLYTA/sorafenib); ITT: intención de tratar; ORR: tasa de respuesta objetiva; NS: no significativo; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión.

[a] Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte (lo que ocurra primero) debido a cualquier causa.

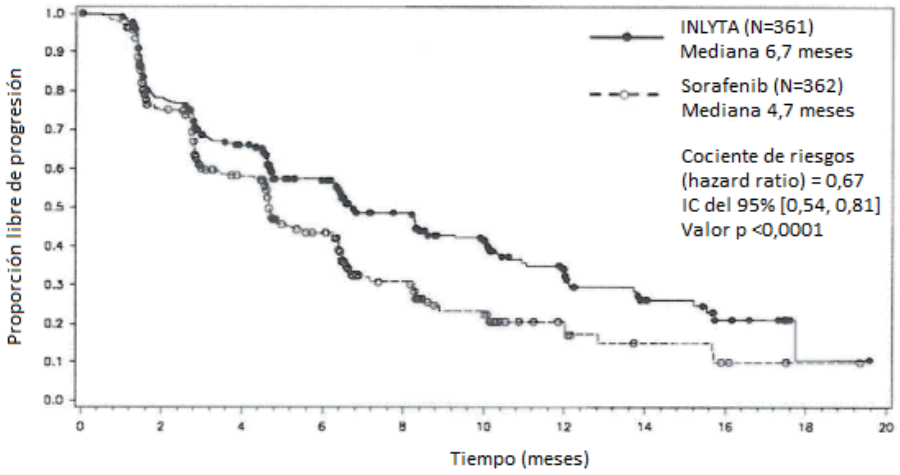
[b] Evaluados mediante una revisión radiológica independiente de acuerdo con los criterios RECIST.

[C] Valor de p unilateral de la prueba del rango logarítmico de un tratamiento estratificado por estado funcional según el ECOG y tratamiento previo (la comparación se considera estadísticamente significativa si el valor de p unilateral es <0,023).

[d] El cociente de riesgo se usa para la ORR. Un cociente de riesgo >1 indicó una mayor probabilidad de respuesta en el grupo axitinib; un cociente de riesgo <1 indicó una mayor probabilidad de respuesta en el grupo sorafenib.

[e] El valor de p no está incluido dado que no fue ajustado para pruebas múltiples.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión según una evaluación independiente (población por intención de tratar)



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

La dosis oral inicial recomendada de INLYTA (AXITINIB) es de 5 mg dos veces al día. Administrar las dosis de INLYTA (AXITINIB) con una separación de aproximadamente 12 horas con o sin alimentos.

Instrucciones de administración importantes
Aconseje a los pacientes que traguen INLYTA (AXITINIB) entero con un vaso de agua. Si el paciente vomita o saltea una dosis, no debe tomar una dosis adicional. Aconseje al paciente que tome la siguiente dosis prescripta a la hora habitual.

Lineamientos para la modificación de la dosis
El aumento o la reducción de la dosis se recomienda en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales.

Los aumentos y reducciones de dosis recomendados de INLYTA (AXITINIB) se proporcionan en la Tabla 2.

Durante el curso del tratamiento, pueden aumentar la dosis los pacientes que toleran INLYTA (AXITINIB) durante por lo menos dos semanas consecutivas sin reacciones adversas >grado 2 [según los Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos (CTCAE, *por sus siglas en inglés*)] son normotensos y no reciben medicación antihipertensiva.

Tabla 2: Aumentos y reducciones de dosis recomendadas para INLYTA (AXITINIB)

Modificación de dosis	**Régimen de dosis**
Dosis inicial recomendada	5 mg dos veces al día
Aumento de dosis	
Primer aumento de dosis	7 mg dos veces al día
Segundo aumento de dosis	10 mg dos veces al día
Reducción de dosis[a]	
Primera reducción de dosis[b]	3 mg dos veces al día
Segunda reducción de dosis	2 mg dos veces al día

a: para el manejo de reacciones adversas a medicamentos
b: a partir de 5 mg dos veces al día

Las modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de INLYTA (AXITINIB) se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3: Modificación de la dosis recomendada de INLYTA (AXITINIB) para reacciones adversas

Reacción adversa	**Gravedad**	**Modificaciones de la dosis de INLYTA (AXITINIB)**
Hipertensión (ver Advertencias y precauciones)	PAS > 150 mmHg o PAD > 100 mmHg a pesar de tratamiento antihipertensivo	• Reducir la dosis en un nivel.
	PAS > 160 mmHg o PAD > 105 mmHg	• Suspender hasta PA < 150/100 mmHg. • Reanudar a una dosis reducida.
	Grado 4 o crisis hipertensiva	• Suspender definitivamente.
Hemorragia (ver Advertencias y precauciones)	Grado 3 o 4	• Suspender hasta resolución a Grado 0 o 1 o línea de base. • O reanude a una dosis reducida o suspenda dependiendo de la gravedad y persistencia de la reacción adversa.

Reacción adversa	Gravedad	Modificaciones de la dosis de INLYTA (AXITINIB)
Insuficiencia cardíaca (ver Advertencias y precauciones)	Miocardiopatía asintomática (fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 20 % pero inferior al 50 % por debajo del valor inicial o por debajo del límite inferior normal si no se obtuvo el valor inicial)	• Suspender hasta la resolución a Grado 0 o 1 o línea de base. • Reanudar a una dosis reducida.
	Insuficiencia cardíaca congestiva manifestada clínicamente	• Suspender definitivamente.
Deterioro de la cicatrización de heridas (ver Advertencias y precauciones)	Cualquier grado	• No se ha establecido la seguridad de la reanudación de INLYTA (AXITINIB) después de la resolución de la cicatrización de heridas. • O reanude a una dosis reducida o suspenda dependiendo de la gravedad y persistencia de la reacción adversa.
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (ver Advertencias y precauciones)	Cualquier grado	• Suspender definitivamente.
Proteinuria (ver Advertencias y precauciones)	2 o más gramos de proteinuria por 24 horas	• Suspender hasta la resolución a menos de 2 gramos por 24 horas. • Reanudar a una dosis reducida.
Otras reacciones adversas	Grado 3	• Reduzca la dosis en un nivel.
	Grado 4	• Suspender hasta resolución a Grado 2. • Reanudar a una dosis reducida.

Modificación de la dosis por interacciones farmacológicas

Inhibidores potentes del CYP3A4/5: debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol). Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga o que tenga un potencial mínimo de inhibición del CYP3A4/5. Aunque el ajuste de dosis de INLYTA (AXITINIB) no se ha estudiado en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar concomitantemente un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda una disminución de la dosis de INLYTA (AXITINIB) en aproximadamente la mitad, ya que se prevé que esta reducción ajustará el área bajo la curva de la concentración plasmática de axitinib versus tiempo (AUC) al rango observado sin inhibidores. Las dosis posteriores pueden aumentarse o disminuirse según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se suspende la administración concomitante del inhibidor potente, la dosis de INLYTA (AXITINIB) debe retornar (luego de 3–5 vidas medias del inhibidor) a la utilizada antes de comenzar con el inhibidor potente del CYP3A4/5 [ver *Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica*].

Modificación de la dosis para insuficiencia hepática

Deterioro de la función hepática: no se requiere ningún ajuste de la dosis inicial cuando se administra INLYTA (AXITINIB) a pacientes con deterioro de la función hepática leve (Child-Pugh clase A). Con base en los datos farmacocinéticos, la dosis inicial de INLYTA (AXITINIB) debe reducirse en aproximadamente la mitad en pacientes con deterioro de la función hepática moderado inicial (Child-Pugh clase B). Las dosis posteriores pueden aumentarse o disminuirse con base en la seguridad y tolerabilidad individual. No se ha estudiado INLYTA (AXITINIB) en pacientes con

deterioro de la función hepática severo (Child-Pugh clase C) [ver *Advertencias y precauciones*, Uso *en poblaciones específicas* y *Farmacología clínica*].

CONTRAINDICACIONES
El uso de INLYTA (AXITINIB) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al axitinib o a algún otro componente de INLYTA (AXITINIB).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Hipertensión
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR), se informó hipertensión en 145 de 359 pacientes (40%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 103 de 355 pacientes (29%) tratados con sorafenib. La hipertensión de grado 3/4 se observó en 56 de 359 pacientes (16%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 39 de 355 pacientes (11%) tratados con sorafenib, mientras que se informaron crisis hipertensivas en 2 de los 359 pacientes (<1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y en ninguno de los pacientes tratados con sorafenib. El tiempo medio de aparición de la hipertensión (tensión arterial sistólica >150 mmHg o tensión arterial diastólica >100 mmHg) se observó dentro del primer mes del inicio del tratamiento con INLYTA (AXITINIB) y fueron observados aumentos de la tensión arterial apenas 4 días después de iniciado el tratamiento. La hipertensión fue tratada con un tratamiento antihipertensivo estándar. La interrupción del tratamiento con INLYTA (AXITINIB) debido a hipertensión se produjo en 1 de los 359 pacientes (<1%) que recibieron INLYTA (AXITINIB) y ninguno de los pacientes que recibieron sorafenib [*ver Reacciones adversas*].

Asegúrese que la presión arterial esté bien controlada antes de iniciar INLYTA (AXITINIB). Supervise a los pacientes en busca de hipertensión y trátelos según sea necesario con la terapia antihipertensiva estándar. Suspenda y luego reduzca la dosis de INLYTA (AXITINIB) o suspenda permanentemente según la gravedad de la hipertensión (ver Posología y administración).

Eventos tromboembólicos arteriales
En los estudios clínicos, se han informado eventos tromboembólicos arteriales, en algunos casos seguidos de muerte. En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales de grado 3/4 en 4 de 359 pacientes (1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 4 de 355 pacientes (1%) tratados con sorafenib. Se informó un caso de accidente cerebrovascular fatal en 1 de 359 pacientes (<1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y ningún caso entre los pacientes tratados con sorafenib [*ver Reacciones adversas*].

INLYTA (AXITINIB) no se ha estudiado en pacientes que presentaron un evento tromboembólico arterial en los 12 meses anteriores. En los ensayos clínicos con INLYTA (AXITINIB), se informaron eventos tromboembólicos arteriales (que incluyen ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y oclusión de la arteria retiniana) en 17 de 715 pacientes (2 %), con dos muertes secundarias a un accidente cerebrovascular.

Interrumpa permanentemente INLYTA (AXITINIB) si ocurre un evento tromboembólico arterial durante el tratamiento.

Eventos tromboembólicos venosos
En los estudios clínicos, se han informado eventos tromboembólicos venosos, en algunos casos seguidos de muerte. En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 11 de 359 pacientes (3%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 2 de 355 pacientes (1%) tratados con sorafenib. Se informaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3/4 en 9 de 359 pacientes (3%) tratados con INLYTA (AXITINIB) (incluidos embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión venosa retiniana y trombosis venosa retiniana) y 2 de 355 pacientes (1%) tratados con sorafenib. Se informó un caso de embolismo pulmonar fatal entre los 359 pacientes (<1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y ningún caso entre los pacientes tratados con sorafenib.

INLYTA (AXITINIB) no se ha estudiado en pacientes que tuvieron un evento tromboembólico venoso en los 6 meses anteriores. En ensayos clínicos con INLYTA (AXITINIB), se informaron eventos tromboembólicos venosos en 22 de 715 pacientes (3%), con dos muertes secundarias a embolia pulmonar.

Vigile los signos y síntomas de TEV y EP. Suspenda INLYTA (AXITINIB) y luego reanude con la misma dosis o suspenda permanentemente según la gravedad del TEV.

Hemorragia
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos hemorrágicos en 58 de 359 pacientes (16%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 64 de 355 pacientes (18%) tratados con sorafenib. Se observaron eventos hemorrágicos de grado 3/4 en 5 de 359 pacientes (1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) (incluidos hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia digestiva baja y melena) y 11 de 355 pacientes (3%) tratados con sorafenib. Se informó 1 caso de hemorragia con desenlace fatal entre los 359 pacientes (<1%) que recibieron INLYTA (AXITINIB) (hemorragia gástrica) y 3 casos entre los 355 pacientes (1%) que recibieron sorafenib.

INLYTA (AXITINIB) no se estudió en pacientes con evidencia de metástasis cerebral no tratada o de hemorragia digestiva activa reciente y, por lo tanto, no debería administrarse a dichos pacientes. Suspenda y luego reduzca la dosis de INLYTA (AXITINIB) o suspenda según la gravedad y la persistencia de la hemorragia.

Insuficiencia cardíaca
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó insuficiencia cardíaca en 6 de 359 pacientes (2%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 3 de 355 pacientes (1%) tratados con sorafenib. Se observó insuficiencia cardíaca de grado 3/4 en 2 de 359 pacientes (1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 1 de 355 pacientes (<1%) tratados con sorafenib. Se informó insuficiencia cardíaca fatal en 2 de 359 pacientes (1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 1 de 355 pacientes (<1%) tratados con sorafenib. Los signos o síntomas de insuficiencia cardíaca deben controlarse a lo largo del tratamiento con INLYTA (AXITINIB). El manejo de la insuficiencia cardíaca puede requerir la reducción de la dosis, la interrupción de la dosis o la interrupción permanente de INLYTA (AXITINIB) (ver Posología y administración).

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó perforación gastrointestinal en 1 de 359 pacientes (<1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y ninguno de los pacientes tratados con sorafenib. En los estudios clínicos con INLYTA (AXITINIB), se informó perforación gastrointestinal en 5 de 715 pacientes (1%), con un caso de desenlace fatal. Además de los casos de perforación gastrointestinal, se informó formación de fístulas en 4 de los 715 pacientes (1%).

La aparición de síntomas de perforación gastrointestinal o fístulas debe controlarse periódicamente a lo largo del tratamiento con INLYTA (AXITINIB).

Disfunción tiroidea
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó hipotiroidismo en 69 de 359 pacientes (19%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 29 de 355 pacientes (8%) tratados con sorafenib e hipertiroidismo en 4 de 359 pacientes (1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 4 de 355 pacientes (1%) tratados con sorafenib. En pacientes que presentaron niveles de TSH (hormona estimulante de la tiroides) <5 µU/mL antes del tratamiento, se informaron elevaciones de la TSH a ≥10 µU/ml en 79 de 245 pacientes (32%) que recibieron INLYTA (AXITINIB) y 25 de 232 pacientes (11%) que recibieron sorafenib [*ver Reacciones adversas*].

La función tiroidea debe controlarse antes de la iniciación y durante el transcurso del tratamiento con INLYTA (AXITINIB). El hipotiroidismo y el hipertiroidismo deben tratarse según la práctica médica estándar de conservación del estado eutiroideo.

Deterioro de la cicatrización de heridas
El deterioro de la cicatrización de las heridas puede ocurrir en pacientes que reciben medicamentos que inhiben la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por lo tanto, INLYTA (AXITINIB) tiene el potencial de afectar negativamente la cicatrización de heridas.
No use INLYTA (AXITINIB) durante al menos 2 días antes de la cirugía electiva. No administrar durante al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta una curación adecuada de la herida. Reanude INLYTA (AXITINIB) a una dosis reducida o suspenda según la gravedad y la persistencia del deterioro de la cicatrización de las heridas. No se ha establecido la seguridad para retomar INLYTA (AXITINIB) después de la resolución de las complicaciones de cicatrización de heridas (ver Posología y administración).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en 1 de 359 pacientes (<1%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y ninguno de los pacientes tratados con sorafenib [*ver Reacciones adversas*]. Se informaron dos casos adicionales de SLPR en otros estudios clínicos con INLYTA (AXITINIB).
El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. También puede presentarse hipertensión leve a severa. Es necesario el uso de la resonancia magnética para diagnosticar SLPR. Debe discontinuarse permanentemente la administración de INLYTA (AXITINIB) en pacientes que desarrollan SLPR. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con INLYTA (AXITINIB) en pacientes que han experimentado SLPR con anterioridad (ver Posología y administración).

Proteinuria
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó proteinuria en 39 de los 359 pacientes (11%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 26 de los 355 pacientes (7%) tratados con sorafenib. Se informó proteinuria de grado 3 en 11 de los 359 pacientes (3%) que recibieron INLYTA (AXITINIB) y 6 de los 355 pacientes (2%) que recibieron sorafenib [*ver Reacciones adversas*].
Se recomienda monitorear la presencia de proteinuria antes de la iniciación y durante el transcurso del tratamiento con INLYTA (AXITINIB) en forma periódica. En pacientes que desarrollan proteinuria moderada a severa, suspenda y luego reduzca la dosis de INLYTA (AXITINIB) (ver Posología y administración).

Hepatotoxicidad
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) de todos los grados en el 22% de los pacientes para ambos grupos de tratamiento, con eventos de grado 3/4 en <1% de los pacientes tratados con INLYTA (AXITINIB).
Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), de aspartato aminotransferasa (AST) y de bilirrubina deben monitorearse antes de comenzar el tratamiento con INLYTA (AXITINIB) y periódicamente durante su transcurso.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática
La exposición sistémica a axitinib fue superior en individuos con deterioro moderado de la función hepática (clase B de la escala Child-Pugh) en comparación con los individuos cuya función hepática era normal. Se recomienda disminuir la dosis de INLYTA (AXITINIB) en pacientes con deterioro moderado de la función hepática (clase B de la escala Child-Pugh). INLYTA (AXITINIB) no se estudió en pacientes con deterioro de la función hepática severo (clase C de la escala Child-Pugh) [*ver Posología y administración, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

Toxicidad Embriofetal
En base a su mecanismo de acción y los hallazgos de estudios en animales INLYTA (AXITINIB) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se cuenta con datos en humanos para informar un riesgo asociado el medicamento. En estudios de toxicidad del desarrollo en ratones, axitinib mostró efectos teratogénicos, embriotóxicos y fetotóxicos a exposiciones maternas inferiores a las exposiciones humanas a las dosis clínicas recomendadas.
Informe a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con INLYTA (AXITINIB) y durante 1 semana después de la última dosis. Aconseje a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con INLYTA

(AXITINIB) y durante 1 semana después de la última dosis. [*ver Uso en poblaciones específicas y Características Farmacológicas*].

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Inhibidores del CYP3A4/5

La coadministración de ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, incrementó la exposición plasmática de axitinib en voluntarios sanos. Debe evitarse la coadministración de INLYTA (AXITINIB) con inhibidores potentes del CYP3A4/5. El pomelo o el jugo de pomelo también pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de axitinib, por lo que deben evitarse. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante cuyo potencial de inhibir el CYP3A4/5 sea mínimo o nulo. Si la coadministración de un inhibidor potente del CYP3A4/5 es imprescindible, debe reducirse la dosis de INLYTA (AXITINIB) [*ver Posología y administración y Farmacología clínica*].

Inductores del CYP3A4/5

La coadministración de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, redujo la exposición plasmática de axitinib en voluntarios sanos. Debe evitarse la coadministración de INLYTA (AXITINIB) con potentes inductores del CYP3A4/5 (por ej., rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e hipérico). Se recomienda seleccionar una medicación concomitante cuyo potencial de inducir el CYP3A4/5 sea mínimo o nulo [*ver Posología y administración y Farmacología clínica*]. Los inductores moderados del CYP3A4/5 (por ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina) también pueden reducir la exposición plasmática de axitinib, por lo que debe evitarse, de ser posible.

USO EN POBLACIONES ESPECIFÍCAS

Embarazo

Resumen de Riesgos

En base a los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción, INLYTA (AXITINIB) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos en humanos disponibles para informar el riesgo asociado con el medicamento. En estudios de toxicidad del desarrollo, axitinib fue teratogénico, embriotóxico y fetotóxico en ratones con exposiciones inferiores a la dosis inicial recomendada en humanos (ver Datos). Informe a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

Axitinib oral administrado dos veces al día a ratones hembra antes del apareamiento y durante la primera semana de embarazo causó un aumento en la pérdida postimplantación a todos los niveles de dosis evaluados (≥15 mg/kg/dosis, aproximadamente 10 veces la exposición sistémica (ABC) de los pacientes a la dosis inicial recomendada). En un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal, las hembras preñadas de ratón recibieron dosis orales de 0,15, 0,5 y 1,5 mg/kg/dosis de axitinib dos veces al día durante el período de organogénesis. Las toxicidades embriofetales observadas en ausencia de toxicidad materna incluyeron malformaciones (paladar hendido) a dosis de 1,5 mg/kg (aproximadamente 0,5 veces el AUC de los pacientes a la dosis inicial recomendada) y variaciones en la osificación de los huesos a una dosis ≥0,5 mg/kg (aproximadamente 0,15 veces el AUC de las pacientes a la dosis inicial recomendada).

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de axitinib en la leche humana, o sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de INLYTA (AXITINIB) en un niño amamantado, aconseje a las mujeres en periodo de lactancia que no amamanten durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil
En base a los hallazgos en estudios con animales, INLYTA (AXITINIB) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Pruebas de embarazo
Se debe verificar el estado de embarazo en mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con INLYTA (AXITINIB).

Anticoncepción
Mujeres
Aconseje a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con INLYTA (AXITINIB) y durante 1 semana después de la última dosis.
Hombres
En base a los hallazgos en estudios con animales, aconseje a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis.

Esterilidad
Hombres y mujeres
En base a los hallazgos en animales, INLYTA (AXITINIB) puede perjudicar la fertilidad en hombres y mujeres en edad fértil (ver Toxicología no clínica).

Uso pediátrico
No se han llevado a cabo estudios sobre la seguridad y la eficacia de INLYTA (AXITINIB) en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en animales jóvenes
Se observaron toxicidades en los huesos y los dientes de ratones y perros inmaduros que recibieron axitinib oral dos veces al día durante 1 mes o más. En ratones y perros, los efectos óseos consistieron en engrosamiento de la placa de crecimiento a dosis ≥15 mg/kg (aproximadamente 6 y 15 veces, respectivamente, la exposición sistémica (AUC) de los pacientes a la dosis inicial recomendada). Se observaron anomalías de crecimiento en los incisivos (como caries dentales, maloclusiones y roturas o faltas dentarias) de ratones a los que se administró axitinib oral dos veces al día en dosis ≥5 mg/kg (aproximadamente 1,5 veces el AUC de los pacientes a la dosis inicial recomendada). No se estudiaron otras toxicidades de importancia potencial para los pacientes pediátricos en animales jóvenes.

Uso geriátrico
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, 123 de los 359 pacientes (34%) tratados con INLYTA (AXITINIB) tenían 65 años o más. Aunque no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores, la seguridad y eficacia de INLYTA (AXITINIB) no mostró diferencias generales entre los pacientes ≥65 años y los pacientes más jóvenes.
No se requieren ajustes de dosis en los pacientes ancianos [*ver Posología y administración y Farmacología clínica]*.

Deterioro de la función hepática
En un estudio especializado de deterioro de la función hepática comparada a sujetos con función hepática normal, la exposición sistémica posterior a una dosis única de INLYTA (AXITINIB) resultó similar en individuos con deterioro de la función hepática basal leve (clase A de la escala Child-Pugh) y más elevada en individuos con deterioro de la función hepática basal moderado (clase B de la escala Child-Pugh).
No se requiere ajuste de la dosis inicial cuando se administra INLYTA (AXITINIB) a pacientes con deterioro de la función hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh). Se recomienda disminuir la dosis inicial cuando se administra INLYTA (AXITINIB) a pacientes con deterioro de la función hepática moderado (clase B de la escala Child-Pugh) [*ver Posología y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

No se realizaron estudios con INLYTA (AXITINIB) en pacientes con deterioro de la función hepática severo (clase C de la escala Child-Pugh).

Deterioro de la función renal
No se realizaron estudios especializados sobre deterioro de la función renal con axitinib. Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, la depuración de axitinib no mostró diferencias significativas en pacientes con deterioro de la función renal leve a severo preexistente (15 ml/min ≤ depuración de creatinina [Clcr] <89 ml/min) [*ver Farmacología clínica*]. No se necesita ajuste de la dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal leve a severo preexistente. Debe administrarse con cuidado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (Clcr <15 ml/min).

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en otra parte del prospecto (ver Advertencias y Precauciones)
• Hipertensión (ver Advertencias y Precauciones)
• Eventos tromboembólicos arteriales (ver Advertencias y Precauciones)
• Eventos tromboembólicos venosos (ver Advertencias y Precauciones)
• Hemorragia (ver Advertencias y Precauciones)
• Insuficiencia cardíaca (ver Advertencias y Precauciones)
• Perforación gastrointestinal y formación de fístulas (ver Advertencias y Precauciones)
• Disfunción tiroidea (ver Advertencias y Precauciones)
• Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (ver Advertencias y Precauciones)
• Proteinuria (ver Advertencias y Precauciones)
• Hepatotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones)
• Insuficiencia hepática (ver Advertencias y Precauciones)

Experiencia en Estudios Clínicos
Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento y no siempre reflejan las tasas observadas en la práctica clínica. Se evaluó la seguridad de INLYTA (AXITINIB) en 715 pacientes que participaron en estudios con monoterapia, de los cuales 537 presentaban un CCR avanzado. Los datos descriptos [*ver Reacciones adversas*] reflejan exposición a INLYTA (AXITINIB) en 359 pacientes con CCR avanzado que participaron en un estudio clínico aleatorizado de comparación con sorafenib [*ver Estudios clínicos*].
La mediana de la duración del tratamiento fue de 6,4 meses (rango: 0,03 a 22,0) para los pacientes que recibieron INLYTA (AXITINIB) y de 5,0 meses (rango: 0,03 a 20,1) para los pacientes que recibieron sorafenib. Se indicaron modificaciones de dosis o retraso temporal del tratamiento debido a una reacción adversa en 199 de los 359 pacientes (55%) que recibieron INLYTA (AXITINIB) y 220 de los 355 pacientes (62%) que recibieron sorafenib. Se informó discontinuación permanente debido a reacción adversa en 34 de los 359 pacientes (9%) tratados con INLYTA (AXITINIB) y 46 de los 355 pacientes (13%) tratados con sorafenib.
Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) observadas después del tratamiento con INLYTA (AXITINIB) fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (mano-pie), pérdida de peso, vómitos, astenia y constipación. La tabla 4 detalla las reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes que recibieron INLYTA (AXITINIB) o sorafenib.

Tabla 4. Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes tratados con INLYTA (AXITINIB) o sorafenib

Reacción adversa[a]	**INLYTA (AXITINIB)**		**Sorafenib**	
	(N=359)		**(N=355)**	
	Todos los grados[b]	**Grado 3/4**	**Todos los grados[b]**	**Grado 3/4**
	%	**%**	**%**	**%**
Diarrea	55	11	53	7
Hipertensión	40	16	29	11
Fatiga	39	11	32	5
Disminución del apetito	34	5	29	4

Náuseas	32	3	22	1
Disfonía	31	0	14	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	27	5	51	16
Pérdida de peso	25	2	21	1
Vómitos	24	3	17	1
Astenia	21	5	14	3
Constipación	20	1	20	1
Hipotiroidismo	19	<1	8	0
Tos	15	1	17	1
Inflamación de las mucosas	15	1	12	1
Artralgia	15	2	11	1
Estomatitis	15	1	12	<1
Disnea	15	3	12	3
Dolor abdominal	14	2	11	1
Cefalea	14	1	11	0
Dolor en las extremidades	13	1	14	1
Erupción cutánea	13	<1	32	4
Proteinuria	11	3	7	2
Disgeusia	11	0	8	0
Sequedad de piel	10	0	11	0
Dispepsia	10	0	2	0
Prurito	7	0	12	0
Alopecia	4	0	32	0
Eritema	2	0	10	<1

[a]Los porcentajes corresponden a eventos de toda causa, emergentes del tratamiento.
[b]Criterios Terminológicos Comunes del Instituto Nacional del Cáncer para los Eventos Adversos, Versión 3.0

Las reacciones adversas específicas (de todos los grados) que fueron informadas en <10% de los pacientes tratados con INLYTA (AXITINIB) incluyeron mareos (9%), dolor abdominal superior (8%), mialgia (7%), deshidratación (6%), epistaxis (6%), anemia (4%), hemorroides (4%), hematuria (3%), acúfenos (3%), elevación de la lipasa (3%), glosodinia (3%), embolia pulmonar (2%), hemorragia rectal (2%), hemoptisis (2%), trombosis venosa profunda (1%), trombosis/oclusión venosa-retiniana (1%), policitemia (1%), y accidente isquémico transitorio (1%).

La tabla 5 presenta las alteraciones de laboratorio más frecuentes informadas en ≥10% de los pacientes que recibieron INLYTA (AXITINIB) o sorafenib.

Tabla 5. Alteraciones de laboratorio informadas en ≥10% de los pacientes que recibieron INLYTA (AXITINIB) o sorafenib

Alteraciones de laboratorio	**N**	**INLYTA (AXITINIB)**		**N**	**Sorafenib**	
		Todos los grados[a] **%**	Grado 3/4 **%**		Todos los grados[a] **%**	Grado 3/4 **%**
Hematológicas						
Disminución de la hemoglobina	320	35	<1	316	52	4
Disminución (absoluta) de los linfocitos	317	33	3	309	36	4
Disminución de las plaquetas	312	15	<1	310	14	0
Disminución de los glóbulos blancos	320	11	0	315	16	<1
Químicas						
Aumento de la creatinina	336	55	0	318	41	<1
Disminución del bicarbonato	314	44	<1	291	43	0
Hipocalcemia	336	39	1	319	59	2

Elevación de la FAL	336	30	1	319	34	1
Hiperglucemia	336	28	2	319	23	2
Elevación de la lipasa	338	27	5	319	46	15
Elevación de la amilasa	338	25	2	319	33	2
Elevación de la ALT	331	22	<1	313	22	2
Elevación de la AST	331	20	<1	311	25	1
Hipernatremia	338	17	1	319	13	1
Hipoalbuminemia	337	15	<1	319	18	1
Hipercalemia	333	15	3	314	10	3
Hipoglucemia	336	11	<1	319	8	<1
Hiponatremia	338	13	4	319	11	2
Hipofosfatemia	336	13	2	318	49	16

[a]Criterios Terminológicos Comunes del Instituto Nacional del Cáncer para los Eventos Adversos, Versión 3.0
FAL: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa

Las alteraciones de laboratorio específicas (de todos los grados) informadas en <10% de los pacientes tratados con INLYTA (AXITINIB) incluyeron elevación de la hemoglobina (por encima del límite superior de la normalidad) (9% para INLYTA (AXITINIB) versus 1% para sorafenib) e hipercalemia (6% para INLYTA versus al 2% para sorafenib).

Experiencia durante el uso posterior a la comercialización
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de INLYTA (AXITINIB). Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos vasculares: arteriales (incluida la aorta), aneurismas, disecciones y rotura.

SOBREDOSIS
No existe tratamiento específico para la sobredosis de INLYTA (AXITINIB).
En un estudio clínico controlado con INLYTA (AXITINIB) para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron mareos (grado 1) en un paciente que recibió una dosis de 20 mg dos veces al día durante 4 días por error.
En un estudio clínico de determinación de dosis con INLYTA (AXITINIB), los individuos que recibieron dosis iniciales de 10 mg dos veces al día o de 20 mg dos veces al día experimentaron reacciones adversas que incluyeron hipertensión, convulsiones asociadas a hipertensión y hemoptisis fatal.
Ante la sospecha de sobredosis, suspender INLYTA (AXITINIB) e instituir medidas de soporte.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES
INLYTA 1 mg: envase con 56 comprimidos.
INLYTA 5 mg: envase con 56 comprimidos.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura entre 20-25 °C; con excursiones permitidas entre 15 °C a 30 °C. Almacenar en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud . Certificado N°56990

Elaborado y acondicionado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.
Para mayor información con respecto al producto, comunicarse al teléfono 0800-266-7902

Fecha última revisión: _____

LPD: 07 de Octubre de 2022