

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Inlyta®
Axitinib
Tabletas
1 mg o 5 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Inlyta®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Axitinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Axitinib</i>	1 mg	5 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Axitinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Axitinib es un inhibidor potente y selectivo de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2, y VEGFR-3. Estos receptores participan en la angiogénesis patológica, el crecimiento tumoral, y la progresión metastásica del cáncer. Axitinib ha demostrado inhibir de manera potente la supervivencia y proliferación de células endoteliales mediada por VEGF.

Axitinib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura de tumor de xenotransplante que expresó el objetivo *in vivo* y produjo retraso en el crecimiento del tumor, regresión, e inhibición de la metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio aleatorizado, cruzado de dos vías, 35 sujetos sanos recibieron una dosis oral única de axitinib (5 mg) en ausencia y presencia de 400 mg de ketoconazol por 7 días.

Los resultados de este estudio indicaron que las exposiciones plasmáticas de axitinib hasta 2 veces mayores que los niveles terapéuticos esperados después de una dosis de 5 mg no produjeron una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT.

Eficacia clínica

La seguridad y eficacia de axitinib fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, Fase 3, aleatorizado, abierto. Los pacientes (N=723) con CCR avanzado cuya enfermedad había progresado durante o después de un tratamiento sistémico previo incluyendo sunitinib-, bevacizumab-, temsirolimus-, o regímenes que contenían citocinas fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir axitinib (n=361) o sorafenib (n=362). El criterio de evaluación primario, supervivencia libre de progresión (SLP), fue

evaluado usando una revisión central independiente ciega. Los criterios de evaluación secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG).

De los pacientes reclutados en este estudio, 389 pacientes (54%) habían recibido 1 tratamiento previo basado en sunitinib, 251 pacientes (35%) habían recibido 1 tratamiento previo basado en citocinas (interleucina-2 o interferón-alfa), 59 pacientes (8%) habían recibido 1 tratamiento previo basado en bevacizumab, y 24 pacientes (3%) habían recibido 1 tratamiento previo basado en temsirolimus. Las características de la enfermedad y demográficas al inicio fueron similares entre los grupos con axitinib y sorafenib con respecto a edad, género, raza, estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), región geográfica, y tratamiento anterior.

Se reportó una ventaja estadísticamente significativa para axitinib sobre sorafenib para el criterio de evaluación primario de SLP (vea la Tabla 1). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de SG.

Tabla 1: Resultados de Eficacia por Evaluación Independiente

Criterio de Evaluación / Población del Estudio	Axitinib	Sorafenib	RR (IC de 95%)	Valor P
SLP^{a,b}				
ITT general	N=361	N=362		
Mediana, meses (IC de 95%)	6.7 (6.3, 8.6)	4.7 (4.6, 5.6)	0.67 (0.54, 0.81)	<0.0001 ^c
Subgrupo refractario a Sunitinib	N=194	N=195		
Mediana, meses (IC de 95%)	4.8 (4.5, 6.4)	3.4 (2.8, 4.7)	0.74 (0.57, 0.96)	0.0107 ^d
Subgrupo refractario a Citocinas	N=126	N=125		
Mediana, meses (IC de 95%)	12.1 (10.1, 13.9)	6.5 (6.3, 8.3)	0.46 (0.32, 0.68)	<0.0001 ^d
SG				
Mediana, meses (IC de 95%)	20.1 (16.7, 23.4)	19.2 (17.5, 22.3)	0.97 (0.80, 1.17)	0.374 ^e
TRO				
% (IC de 95%)	N=361 19.4 (15.4, 23.9)	N=362 9.4 (6.6, 12.9)	2.06 ^f (1.41, 3.00)	0.0001 ^g

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgos (axitinib/sorafenib); ITT: intención de tratar; TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión

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

^b Evaluado por revisión radiológica independiente de acuerdo con RECIST.

^c Valor p de una cola de una prueba de intervalo logarítmico de tratamiento estratificado por estado funcional ECOG y terapia previa recibida (la comparación es considerada estadísticamente significativa si el valor p de una cola es <0.023).

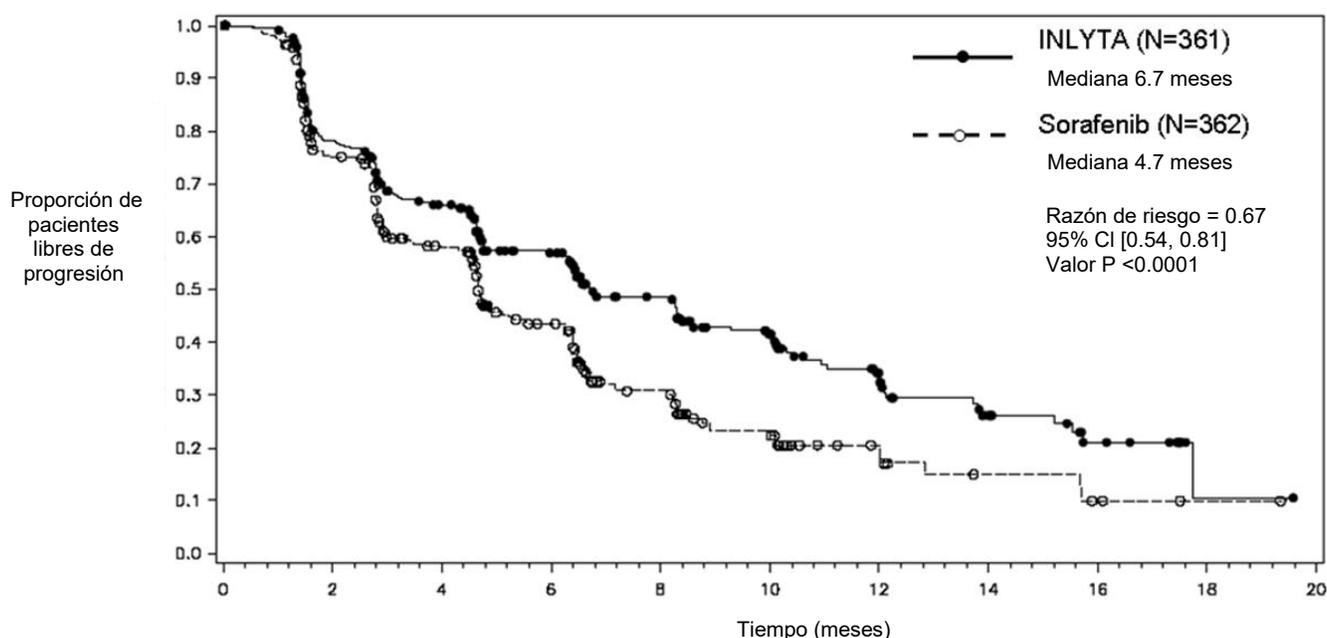
^d Valor p de una cola de una prueba de intervalo logarítmico de tratamiento estratificado por estado funcional ECOG.

^e Valor p de una cola de una prueba de intervalo logarítmico de tratamiento especificado por estado funcional ECOG y terapia previa.

^f La razón de riesgos es usada para TRO. Una razón de riesgos >1 indicó una mayor probabilidad de responder en el brazo de axitinib; una razón de riesgos <1 indicó una mayor probabilidad de responder en el brazo de sorafenib.

^g Valor p de una cola de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel de tratamiento estratificado por estado funcional ECOG y terapia previa.

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



Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de las tabletas de axitinib, la disponibilidad promedio absoluta es 58% en comparación con la administración intravenosa. La vida media de axitinib en el plasma se encuentra en el rango de 2.5 a 6.1 horas. La administración de axitinib a 5 mg dos veces al día resultó en <2 veces la acumulación en comparación con la administración de una única dosis. Con base en la vida media corta de axitinib, el estado estable se espera en 2 a 3 días a partir de la dosis inicial.

Absorción y distribución

Las concentraciones máximas de axitinib en el plasma generalmente se alcanzan dentro de 4 horas después de la administración oral de axitinib con un T_{max} promedio en el rango de 2.5 a 4.1 horas. La administración de axitinib con un alimento moderado en grasa resultó en 10% menos exposición en comparación con ayuno toda la noche. Un alimento alto en grasa, y altamente calórico resultó en 19% más exposición en comparación con ayuno toda la noche. Axitinib puede ser administrado con o sin alimento.

La C_{max} y ABC promedio aumentaron proporcionalmente con un rango de dosificación de axitinib de 5 a 10 mg. La unión *in vitro* de axitinib a las proteínas del plasma es >99% con una unión preferencial a la albúmina y una unión moderada a α 1-ácido glicoproteína. A la dosis de 5 mg dos veces al día con alimento, la media geométrica de la concentración plasmática máxima y ABC 24 horas fueron 27.8 ng/mL y 265 ng.h/mL, respectivamente en pacientes con CCR avanzado. La media geométrica de la depuración oral y el volumen aparente de distribución fueron 38 L/h y 160 L, respectivamente.

Metabolismo y eliminación

Axitinib es metabolizado principalmente en el hígado por CYP3A4/5 y en menor grado por CYP1A2, CYP2C19, y UGT1A1. Después de la administración oral de una dosis radioactiva de 5 mg de axitinib, 30-60% de la radioactividad fue recuperada en las heces y 23% de la radioactividad fue recuperada en la orina. El axitinib intacto, que representó el 12% de la dosis, fue el componente principal identificado en las heces. No se detectó axitinib intacto en la orina; los metabolitos ácido carboxílico y sulfóxido constituyeron la mayoría de la radioactividad en la orina. En el plasma, el metabolito N-glucurónido representó el componente radioactivo predominante (50% de la radioactividad circulante) y axitinib

intacto y el metabolito sulfóxido representaron cada uno aproximadamente 20% de la radioactividad circulante.

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

Poblaciones especiales

Género, raza, y edad

Análisis farmacocinéticos de la población de pacientes con cáncer avanzado (incluyendo CCR avanzado) y voluntarios sanos, indican que no existen efectos clínicamente relevantes de edad, género, peso corporal, raza, función renal, genotipo UGT1A1, o genotipo CYP2C19.

Población pediátrica

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes < 18 años.

Daño hepático

Datos *in vitro* e *in vivo* indican que axitinib es metabolizado principalmente por el hígado.

En comparación con los sujetos con función hepática normal, la exposición sistémica después de una dosis única de axitinib fue similar en sujetos con daño hepático leve (Clase A de Child-Pugh) y mayor (aproximadamente 2 veces) en sujetos con daño hepático moderado (Clase B de Child-Pugh). Axitinib no ha sido estudiado en sujetos con daño hepático severo (Clase C de Child-Pugh).

Daño renal

Axitinib intacto no es detectado en la orina.

Axitinib no ha sido estudiado en sujetos con daño renal. En estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, los pacientes con creatinina en el suero >1.5 veces el LSN o con depuración de creatinina estimada <60 mL/min fueron excluidos. Análisis farmacocinéticos en la población han mostrado que la depuración de axitinib no se alteró en sujetos con daño renal y no se requiere ajustar la dosis de axitinib.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES:

Eventos de insuficiencia cardíaca

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

En estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportaron eventos de insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción ventricular izquierda, disminución en la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha) en 12/672 pacientes (1,8%) que recibieron axitinib. Se informaron eventos de insuficiencia cardíaca de grado 3/4 en 7/672 pacientes (1,0%) y eventos de insuficiencia cardíaca mortal en 2/672 pacientes (0,3%) que recibieron axitinib.

Se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con axitinib. Durante el tratamiento de los eventos de insuficiencia cardíaca puede ser necesaria la interrupción temporal o la suspensión permanente y/o reducción de dosis de la terapia con axitinib.

Hipertensión

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó hipertensión en 145/359 pacientes (40%) que recibían axitinib. Se observó hipertensión Grado 3 en 55/359 pacientes (15%) que recibían axitinib y se observó hipertensión Grado 4 en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib. Se reportó crisis hipertensiva en 2/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib. El tiempo promedio al inicio de la hipertensión (presión sanguínea sistólica >150 mmHg o presión sanguínea diastólica >100 mmHg) ocurrió dentro del primer mes del inicio del tratamiento con axitinib y se han observado incrementos en la presión arterial tan temprano como 4 días después de comenzar con axitinib. La hipertensión fue manejada con terapia antihipertensiva estándar. La discontinuación del tratamiento de axitinib debido a hipertensión ocurrió en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó hipertensión en 344/672 pacientes (51%) que recibían axitinib. Se informó hipertensión Grado 3 en 148/672 pacientes (22%) que recibían axitinib y se informó hipertensión Grado 4 en 7/672 pacientes (1%) que recibían axitinib.

La presión sanguínea debe ser controlada apropiadamente antes de iniciar axitinib. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hipertensión y deben ser tratados según se requiera con terapia anti-hipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos anti-hipertensivos, la dosis de axitinib debe reducirse. Para pacientes que desarrollan hipertensión severa, interrumpa temporalmente el tratamiento con axitinib y reinicie con una dosis menor una vez que el paciente muestre una presión sanguínea normal. Si se interrumpe el tratamiento con axitinib, los pacientes que reciben medicamentos anti-hipertensivos deben ser monitoreados para detectar hipotensión.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

En análisis clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes CCR, no se reportó ningún caso de aneurismas ni disecciones arteriales en pacientes que estaban siendo tratados con axitinib.

Disfunción tiroidea

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó hipotiroidismo en 69/359 pacientes (19%) que recibían axitinib. Se reportó hipertiroidismo en 4/359 pacientes (1%) que recibían axitinib. En pacientes que presentaban hormona estimulante de la tiroides (HET) <5 µU/mL antes del tratamiento, ocurrieron elevaciones de HET a ≥10 µU/mL en 79/245 pacientes (32%) que recibían axitinib.

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

Monitoree la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante todo el tratamiento. El hipotiroidismo e hipertiroidismo deben ser tratados de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener un estado eutiroideo.

Eventos tromboembólicos arteriales

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 3/4 en 4/359 pacientes (1%) que recibían axitinib. El evento tromboembólico arterial más frecuente fue el ataque isquémico transitorio (1%). Un accidente cerebrovascular fatal fue reportado en 1/359 pacientes (<1%) recibiendo axitinib.

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

En estudios de monoterapia con axitinib, se reportaron eventos tromboembólicos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto del miocardio, y oclusión arterial de la retina) en 16/699 pacientes (2%).

Axitinib debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de estos eventos o que presentan una historia de dichos eventos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que reportaron un evento tromboembólico arterial en los últimos 12 meses.

Eventos tromboembólicos venosos

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportaron eventos tromboembólicos venosos en 11/359 pacientes (3%) que recibían axitinib. Se reportaron eventos tromboembólicos venosos Grado 3/4 en 9/359 pacientes (3%) que recibían axitinib (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y trombosis/oclusión venosa de retina). Se reportó embolismo pulmonar fatal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 19/672 pacientes (3%) que recibían axitinib. Se informaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 3 en 6/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 4 en 8/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos arteriales fatales en 1/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

Axitinib debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo o historia de estos eventos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que presentaron evento tromboembólico venoso en los últimos 6 meses.

Hemorragia

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, en el que los pacientes con metástasis cerebral no tratada fueron excluidos, se reportaron eventos hemorrágicos en 58/359 pacientes (16%) que recibían axitinib. Los eventos hemorrágicos más comunes en los pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (6%), hematuria (3%), hemoptisis (2%), y hemorragia rectal (2%). Eventos hemorrágicos Grado 3/4 fueron reportados en 5/359 pacientes (1%) que recibían axitinib (incluyendo hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, y melena). Se reportó hemorragia fatal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib (hemorragia gástrica).

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos hemorrágicos en 173/672 pacientes (26%) que recibían axitinib. Se informaron

eventos hemorrágicos Grado 3 en 20/672 pacientes (3%). Se informaron eventos hemorrágicos Grado 4 en 7/672 pacientes (1%) y se informaron eventos hemorrágicos fatales en 3/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que presentan evidencia de metástasis cerebral no tratada o sangrado gastrointestinal activo reciente y no debe ser usado en estos pacientes. Si cualquier sangrado requiere intervención médica, interrumpa temporalmente la dosis de axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístula

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó perforación gastrointestinal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib. Adicionalmente a los casos de perforación intestinal, se reportaron fístulas en 2/359 pacientes (1%) que recibían axitinib. En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó perforación gastrointestinal y fístula en 13/672 pacientes (2%) que recibían axitinib. En estudios de monoterapia con axitinib (N=699), se reportó perforación gastrointestinal fatal en 1/699 pacientes (<1%).

Monitoree periódicamente durante todo el tratamiento con axitinib para detectar síntomas de perforación gastrointestinal.

Complicaciones en la cicatrización de las heridas

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

El tratamiento con axitinib debe ser suspendido cuando menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reiniciar el tratamiento con axitinib después de una cirugía debe basarse en el juicio clínico de la curación adecuada de la herida.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

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

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó SLPR en 2/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera u otros trastornos visuales y neurológicos. Puede reportarse hipertensión leve a severa. La exploración por resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de SLPR. En pacientes con signos/síntomas de SLPR, interrumpa axitinib temporalmente o descontinúelo permanentemente. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con axitinib en pacientes que experimentaron SLPR previamente.

Proteinuria

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

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó proteinuria en 142/672 pacientes (21%) que recibían axitinib. Se informó proteinuria Grado 3 en 32/672 pacientes (5%) que recibían axitinib. Se informó proteinuria Grado 4 en 1/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

Se recomienda el monitoreo de la proteinuria antes del inicio del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante el mismo. En los pacientes con desarrollo moderado a severo de proteinuria, se recomienda reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con axitinib.

Elevación de las enzimas hepáticas

En un estudio clínico de determinación de dosis, se consideró que las elevaciones simultáneas de alanina aminotransferasa (ALT) (12 veces la ULN) y bilirrubina (2,3 veces la ULN) era hepatotoxicidad relacionada con el fármaco, y se observó en 1 paciente que recibió axitinib a una dosis inicial de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis inicial recomendada). En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, no se observaron elevaciones simultáneas de ALT (>3 veces la ULN) ni de bilirrubina (>2 veces la ULN) con axitinib (N=359).

Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática antes de la iniciación del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante el mismo.

Daño hepático

En estudios clínicos con axitinib, la exposición sistémica a axitinib fue aproximadamente 2-veces mayor en los sujetos con daño hepático moderado (Clase B de Child-Pugh) en comparación con los sujetos con función hepática normal. Se recomienda reducir la dosis al administrar axitinib a pacientes con daño hepático moderado (Clase B de Child-Pugh). Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con daño hepático severo (Clase C de Child-Pugh).

Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto de axitinib en la habilidad para manejar y usar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos sobre el hecho de que pueden experimentar eventos como mareo y/o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar embarazarse mientras toman axitinib.

Embarazo

Axitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Estudios en ratones gestantes han mostrado que axitinib causó efectos tóxicos al feto (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

No existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas que usan axitinib. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de evitar embarazarse mientras toman axitinib. Si este medicamento es usado durante el embarazo, o si una paciente se embaraza mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser advertida del riesgo potencial al feto.

Lactancia

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de axitinib en la producción de leche, su presencia en la leche materna, o sus efectos en el niño amamantado. No se sabe si axitinib es excretado en la leche materna.

Debido a que muchos medicamentos son comúnmente excretadas en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas serias en los infantes amamantados por la exposición a axitinib, se

debe tomar la decisión de discontinuar o no la lactancia o discontinuar axitinib, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Fertilidad

Con base en hallazgos no-clínicos, axitinib tiene el potencial de alterar la función reproductiva y la fertilidad en humanos.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a axitinib en 672 pacientes con CCR avanzado que participaron en el estudio clínico pivotal aleatorizado o en 4 estudios adicionales con axitinib administrado a pacientes con CCR avanzado y de la experiencia posterior a la comercialización.

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

Los siguientes riesgos, incluyendo las medidas apropiadas que deben tomarse, se discuten a mayor detalle en la sección 7. Precauciones Generales: eventos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, aneurismas y disecciones arteriales, disfunción tiroidea, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, elevación de hemoglobina o hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístula, complicaciones en la cicatrización de heridas, SLPR, proteinuria, y elevación de enzimas hepáticas.

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron axitinib.

Las reacciones adversas aparecen por clase de órgano o sistema y en orden descendente de gravedad médica o importancia clínica.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas al medicamento

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

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

* Incluye eventos fatales.

a. El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible incluye el siguiente término preferido: leucoencefalopatía.

b. Los eventos de insuficiencia cardíaca incluyen los siguientes términos preferidos: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disminución de la fracción de eyección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia del ventrículo derecho.

c. Hipertensión incluye los siguientes términos preferidos: hipertensión acelerada, aumento de la presión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva.

d. Hemorragia incluye los siguientes términos preferidos: prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presencia de sangre en la orina, hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia cerebral, prolongación del tiempo de coagulación, hemorragia conjuntival, contusión, hemorragia diarreica, metrorragia/hemorragia uterina anormal, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hematemesis, hematoquecia, disminución del hematocrito, hematoma, hematuria, disminución de la hemoglobina, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de la arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, aumento de la tendencia a la formación de moretones, aumento del índice internacional normalizado, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, melena, petequia, hemorragia faríngea, prolongación del tiempo de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, disminución del recuento de glóbulos rojos, hemorragia renal, hemorragia escleral, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia lineal subungueal, hemorragia subaracnoidea, hemorragia en la lengua, hemorragia del tracto gastrointestinal superior y hemorragia vaginal.

e. Los eventos venosos tromboembólicos incluyen los siguientes términos preferidos: síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena pélvica, embolismo pulmonar, oclusión venosa retiniana, trombosis venosa retiniana, trombosis venosa subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa de una extremidad.

- f. Los eventos arteriales trombóticos incluyen los siguientes términos preferidos: infarto agudo al miocardio, embolismo, infarto al miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.
- g. Perforación gastrointestinal y fístula incluyen los siguientes términos preferidos: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, filtración de la anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación del intestino grueso, fístula esofagobronquial y peritonitis.
- h. Proteinuria incluye los siguientes términos preferidos: proteína en la orina, presencia de proteína en la orina y proteinuria.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Datos *in vitro* indican que axitinib es metabolizado principalmente por medio de CYP3A4/5 y, en menor grado por CYP1A2, CYP2C19, y uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Inhibidores de CYP3A4/5

Ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día por 7 días, aumentó el área bajo la curva (AUC) promedio 2-veces y C_{max} 1,5-veces con una dosis oral única de 5-mg de axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de axitinib con potentes inhibidores de CYP3A4/5 (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. El jugo de toronja también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda la selección de un medicamento concomitante con potencial de inhibición de CYP3A4/5 mínimo o ninguno. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib.

Inductores de CYP3A4/5

La Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4/5, administrado a una dosis de 600 mg una vez al día por 9 días, redujo el AUC promedio un 79% y C_{max} un 71% con una dosis única de 5-mg de axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de axitinib con inductores potentes de CYP3A4/5 (ejemplo: rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, e *Hypericum perforatum* [también conocido como Hierba de San Juan]) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes con mínimo potencial de inducción (o ninguno) de CYP3A4/5. Si es necesario co-administrar un inductor potente de CYP3A4/5 se recomienda ajustar la dosis de axitinib.

Inhibidores potentes de CYP3A4/5 concomitantes

La coadministración de axitinib con inhibidores potentes CYP3A4/5 (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y telitromicina) puede aumentar las concentraciones de axitinib en el plasma. La toronja también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alterno con poco o ningún potencial de inhibición de CYP3A4/5. Aunque el ajuste de la dosis de axitinib no ha sido estudiado en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4/5, si es necesario coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4/5, se recomienda disminuir la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (ejemplo: de una dosis inicial de 5 mg dos veces al día a una dosis menor de 2 mg dos veces al día). Si se descontinúa la coadministración de un inhibidor potente, se debe considerar volver a la dosis de axitinib usada antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A4/5.

Inductores potentes de CYP3A4/5 concomitantes

La coadministración de axitinib con inductores potentes de CYP3A4/5 (ejemplo: rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, e *Hypericum perforatum* [también conocido como Hierba de San Juan]) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento alterno concomitante con un potencial mínimo o ninguno de inducción de CYP3A4/5 Aunque no se ha estudiado el ajuste de la dosis de axitinib en

pacientes que reciben inductores potentes de CYP3A4/5, si es necesario 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, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente para detectar toxicidad. Si se discontinúa la coadministración del inductor potente, la dosis de axitinib debe volver inmediatamente a la dosis usada antes de iniciar el inductor potente de CYP3A4/5.

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

Estudios *in vitro* indicaron que axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, o UGT1A1 a concentraciones terapéuticas en el plasma.

Estudios *in vitro* indicaron que axitinib tiene potencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la coadministración de axitinib con sustratos de CYP1A2 puede resultar en mayores concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP1A2 (ejemplo: teofilina).

Estudios *in vitro* también indicaron que axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la coadministración de axitinib con paclitaxel, un sustrato conocido de CYP2C8, no resultó en mayores concentraciones plasmáticas de paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado, indicando la ausencia de inhibición clínica de CYP2C8.

Estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también indicaron que axitinib no induce a CYP1A1, CYP1A2, o CYP3A4/5. Por lo tanto, no se espera que la coadministración de axitinib reduzca la concentración plasmática de los sustratos CYP1A1, CYP1A2, o CYP3A4/5 coadministrados *in vivo*.

Estudios *in vitro* con P-glicoproteína

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Elevación de la hemoglobina o el hematocrito

Pueden ocurrir aumentos en la hemoglobina o el hematocrito, que reflejen aumentos en la masa eritrocitaria durante el tratamiento con axitinib. Un aumento en la masa eritrocitaria puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Se observó hemoglobina elevada sobre el límite superior del normal (LSN) en 31/320 pacientes (10%) que recibían axitinib.

Monitoree la hemoglobina o el hematocrito antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante todo el tratamiento. Si la hemoglobina o el hematocrito se elevan sobre el nivel normal, los pacientes deben ser tratados de acuerdo con la práctica médica estándar para disminuir la hemoglobina o el hematocrito a un nivel aceptable.

Proteinuria

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó proteinuria en (11%) de los pacientes que recibieron axitinib (N=39/359). Se reportó proteinuria de Grado 3 en 11/359, (3%) de los pacientes que recibieron axitinib.

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

Se recomienda el monitoreo de la proteinuria antes del inicio del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante el mismo. En los pacientes con desarrollo moderado a severo de proteinuria, se recomienda reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con axitinib.

Elevación de las enzimas hepáticas

En un estudio clínico de hallazgo de dosis, se consideró hepatotoxicidad relacionada con el medicamento, las elevaciones simultáneas de alaninoaminotransferasa (ALT) (12 veces la ULN) y bilirrubina (2.3 veces la ULN), y se observó en 1 paciente que recibió axitinib a una dosis inicial de 20 mg dos veces diariamente (4 veces la dosis inicial recomendada). En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, no se observaron elevaciones simultáneas de ALT (>3 veces la ULN) y bilirrubina (>2 veces la ULN) con axitinib (N=359).

Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática antes de la iniciación del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante el mismo.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD:

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con axitinib.

Genotoxicidad

Axitinib fue sometido a pruebas usando una serie de ensayos de toxicología genética que consistieron en mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro*, aberración cromosómica del linfocito humano, y ensayos de micronúcleo de médula ósea en ratón *in vivo*. Axitinib no fue mutagénico ni clastogénico en estos ensayos.

Alteración de la fertilidad

Axitinib tiene el potencial de alterar la función reproductiva y la fertilidad en humanos. Se reportaron hallazgos en el tracto reproductivo de los machos en los testículos/epidídimo (disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, menor número de células germinales, hipospermia o formas anormales del esperma) a ≥ 100 mg/kg/día en ratones (aproximadamente 306 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos) y ≥ 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 0.5 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos). Los hallazgos en el tracto reproductivo de las hembras de ratones y perros incluyeron signos de retraso de la madurez sexual, cuerpo lúteo reducido o ausente, menores pesos uterinos y atrofia uterina a ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente equivalente al AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos).

Axitinib no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ratones machos a cualquiera de las dosis probadas hasta 100 mg/kg/día. Sin embargo, se observaron menores pesos testiculares, densidad y conteo de esperma a ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 72 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos) después de cuando menos 70 días de tratamiento con axitinib. No se observaron efectos reproductivos adversos en los machos en ratones a 10 mg/kg/día (aproximadamente 21 veces la AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos). En ratones hembra, se observó fertilidad y viabilidad embrionaria reducidas a todas las dosis bajo prueba (≥ 30 mg/kg/día) después de cuando menos 15 días de tratamiento con axitinib (aproximadamente 64 veces la AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos).

Toxicidad en el desarrollo

Ratonas gestantes expuestas a axitinib a un nivel de dosis oral de 3 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos), reportaron una mayor ocurrencia de paladar hendido y variaciones comunes en la osificación esquelética. No se observaron alteraciones fetales en ratones a un nivel de dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente equivalente al AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos).

Estudios de toxicidad en animales jóvenes

Se observó displasia epifisaria en perros y ratones inmaduros que recibieron axitinib a dosis de ≥ 30 mg/kg/día por cuando menos 1 mes (aproximadamente 37 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos); la incidencia y severidad estuvieron relacionadas con la dosis y los efectos fueron reversibles al suspender el tratamiento. Se observaron caries dentales en los ratones tratados por más de 1 mes con dosis de axitinib de ≥ 10 mg/kg/día. (Aproximadamente 9 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos); hallazgos residuales, indicativos de reversibilidad parcial fueron observados al suspender el tratamiento. Para displasia epifisaria, no se determinaron los niveles del efecto de 10 mg/kg/día en ratones (aproximadamente 8 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos) y 10 mg/kg/día en perros (aproximadamente equivalente al AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos) en los animales que recibieron axitinib por 1 mes. No se definió un nivel sin efecto para caries de los incisivos en ratones. No se han evaluado otras toxicidades de inquietud potencial para pacientes pediátricos en los animales jóvenes

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

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

Si el paciente vomita u omite una dosis, no debe tomar una dosis adicional sino que debe tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

Ajustes de la dosis

Se recomienda aumentar o reducir la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual.

En pacientes que toleran la dosis inicial de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > Grado 2 (de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos [en inglés, CTCAE]) por dos semanas consecutivas, son normotensos y no están recibiendo medicamentos anti-hipertensión, se puede aumentar su dosis a 7 mg dos veces al día. Posteriormente, usando los mismos criterios, en pacientes que toleran la dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, se puede aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.

El manejo de algunas reacciones adversas a la droga puede requerir la discontinuación temporal o permanente y/o la disminución de la dosis de la terapia con axitinib. Cuando es necesario reducir la dosis, la dosis de axitinib puede reducirse a 3 mg dos veces al día y posteriormente, a 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajustar la dosis con base a la edad, raza, género, o peso corporal del paciente.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de axitinib en niños (<18 años de edad). No existe información disponible.

Uso en personas de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Daño hepático:

No es necesario ajustar la dosis al administrar axitinib a pacientes con daño hepático leve (Clase A de Child-Pugh). Se recomienda disminuir la dosis al administrar axitinib a pacientes con daño hepático moderado (Clase B de Child-Pugh) [ejemplo: la dosis inicial debe reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día]. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con daño hepático severo (Clase C de Child-Pugh).

Daño renal:

No es necesario ajustar la dosis.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de axitinib.

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

En un estudio clínico con axitinib para determinar la dosis, los pacientes que recibieron una dosis de inicio de 10 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día experimentaron reacciones adversas que incluyeron hipertensión, convulsiones asociadas a hipertensión, y hemoptisis fatal.

En casos de sospecha de sobredosis, axitinib debe ser suspendido y se deben establecer cuidados de soporte al paciente.

15. PRESENTACIONES

Caja con 28 ó 56 tabletas de 1 mg
Caja con 28 ó 56 tabletas de 5 mg
Frasco con 180 tabletas de 1 mg
Frasco con 60 tabletas de 5 mg

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica
No se deje al alcance de los niños
No se use en el embarazo ni en la lactancia
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea de Pfizer 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Registro Numero SSA: 031M2013 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 203300415D0016
Fecha de aprobación: 01-Jun-2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	07/ENE/20
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	22Ene20
Médico que revisó:	Barbara Ruiz
Fecha de revisión:	22/01/2020
Referencia:	CDSv8.0 (11Dic19)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 7. Precauciones Generales, 9. Reacciones Secundarias y Adversas, 11. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Inlyta®
Axitinib
Tabletas
1 mg o 5 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Inlyta®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Axitinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Axitinib</i>	<i>1 mg</i>	<i>5 mg</i>
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Axitinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia.

6. PRECAUCIONES GENERALES:

Eventos de insuficiencia cardíaca

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

En estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportaron eventos de insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción ventricular izquierda, disminución en la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha) en 12/672 pacientes (1,8%) que recibieron axitinib. Se informaron eventos de insuficiencia cardíaca de grado 3/4 en 7/672 pacientes (1,0%) y eventos de insuficiencia cardíaca mortal en 2/672 pacientes (0,3%) que recibieron axitinib.

Se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con axitinib. Durante el tratamiento de los eventos de insuficiencia cardíaca puede ser necesaria la interrupción temporal o la suspensión permanente y/o reducción de dosis de la terapia con axitinib.

Hipertensión

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó hipertensión en 145/359 pacientes (40%) que recibían axitinib. Se observó hipertensión Grado 3 en 55/359 pacientes (15%) que recibían axitinib y se observó hipertensión Grado 4 en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib. Se reportó crisis hipertensiva en 2/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib. El tiempo promedio al inicio de la hipertensión (presión sanguínea sistólica >150 mmHg o presión sanguínea diastólica >100 mmHg) ocurrió dentro del primer mes del inicio del tratamiento con axitinib y se han observado incrementos en la presión arterial tan temprano como 4 días después de comenzar con axitinib. La hipertensión fue manejada con terapia antihipertensiva estándar. La discontinuación del tratamiento de axitinib debido a hipertensión ocurrió en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó hipertensión en 344/672 pacientes (51%) que recibían axitinib. Se informó hipertensión Grado 3 en 148/672 pacientes (22%) que recibían axitinib y se informó hipertensión Grado 4 en 7/672 pacientes (1%) que recibían axitinib.

La presión sanguínea debe ser controlada apropiadamente antes de iniciar axitinib. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hipertensión y deben ser tratados según se requiera con terapia anti-hipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos anti-hipertensivos, la dosis de axitinib debe reducirse. Para pacientes que desarrollan hipertensión severa, interrumpa temporalmente el tratamiento con axitinib y reinicie con una dosis menor una vez que el paciente muestre una presión sanguínea normal. Si se interrumpe el tratamiento con axitinib, los pacientes que reciben medicamentos anti-hipertensivos deben ser monitoreados para detectar hipotensión.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

En análisis clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes CCR, no se reportó ningún caso de aneurismas ni disecciones arteriales en pacientes que estaban siendo tratados con axitinib.

Disfunción tiroidea

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó hipotiroidismo en 69/359 pacientes (19%) que recibían axitinib. Se reportó hipertiroidismo en 4/359 pacientes (1%) que recibían axitinib. En pacientes que presentaban hormona estimulante de la tiroides (HET) <5 µU/mL antes del tratamiento, ocurrieron elevaciones de HET a ≥10 µU/mL en 79/245 pacientes (32%) que recibían axitinib.

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

Monitoree la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante todo el tratamiento. El hipotiroidismo e hipertiroidismo deben ser tratados de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener un estado eutiroideo.

Eventos tromboembólicos arteriales

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 3/4 en 4/359 pacientes (1%) que recibían axitinib. El evento tromboembólico arterial más frecuente fue el ataque isquémico transitorio (1%). Un accidente cerebrovascular fatal fue reportado en 1/359 pacientes (<1%) recibiendo axitinib.

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

En estudios de monoterapia con axitinib, se reportaron eventos tromboembólicos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto del miocardio, y oclusión arterial de la retina) en 16/699 pacientes (2%).

Axitinib debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de estos eventos o que presentan una historia de dichos eventos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que reportaron un evento tromboembólico arterial en los últimos 12 meses.

Eventos tromboembólicos venosos

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportaron eventos tromboembólicos venosos en 11/359 pacientes (3%) que recibían axitinib. Se reportaron eventos tromboembólicos venosos Grado 3/4 en 9/359 pacientes (3%) que recibían axitinib (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y trombosis/oclusión venosa de retina). Se reportó embolismo pulmonar fatal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 19/672 pacientes (3%) que recibían axitinib. Se informaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 3 en 6/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 4 en 8/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos arteriales fatales en 1/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

Axitinib debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo o historia de estos eventos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que presentaron evento tromboembólico venoso en los últimos 6 meses.

Hemorragia

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, en el que los pacientes con metástasis cerebral no tratada fueron excluidos, se reportaron eventos hemorrágicos en 58/359 pacientes (16%) que recibían axitinib. Los eventos hemorrágicos más comunes en los pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (6%), hematuria (3%), hemoptisis (2%), y hemorragia rectal (2%). Eventos hemorrágicos Grado 3/4 fueron reportados en 5/359 pacientes (1%) que recibían axitinib (incluyendo hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, y melena). Se reportó hemorragia fatal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib (hemorragia gástrica).

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos hemorrágicos en 173/672 pacientes (26%) que recibían axitinib. Se informaron eventos hemorrágicos Grado 3 en 20/672 pacientes (3%). Se informaron eventos hemorrágicos Grado 4 en 7/672 pacientes (1%) y se informaron eventos hemorrágicos fatales en 3/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que presentan evidencia de metástasis cerebral no tratada o sangrado gastrointestinal activo reciente y no debe ser usado en estos pacientes. Si cualquier sangrado requiere intervención médica, interrumpa temporalmente la dosis de axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístula

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó perforación gastrointestinal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib. Adicionalmente a los casos de perforación intestinal, se reportaron fístulas en 2/359 pacientes (1%) que recibían axitinib. En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó perforación gastrointestinal y fístula en 13/672 pacientes (2%) que recibían axitinib. En estudios de monoterapia con axitinib (N=699), se reportó perforación gastrointestinal fatal en 1/699 pacientes (<1%).

Monitoree periódicamente durante todo el tratamiento con axitinib para detectar síntomas de perforación gastrointestinal.

Complicaciones en la cicatrización de las heridas

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

El tratamiento con axitinib debe ser suspendido cuando menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reiniciar el tratamiento con axitinib después de una cirugía debe basarse en el juicio clínico de la curación adecuada de la herida.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

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

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó SLPR en 2/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera u otros trastornos visuales y neurológicos. Puede reportarse hipertensión leve a severa. La exploración por resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de SLPR. En pacientes con signos/síntomas de SLPR, interrumpa axitinib temporalmente o descontínúelo permanentemente. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con axitinib en pacientes que experimentaron SLPR previamente.

Proteinuria

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

En los estudios clínicos combinados con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó proteinuria en 142/672 pacientes (21%) que recibían axitinib. Se informó proteinuria Grado 3 en 32/672 pacientes (5%) que recibían axitinib. Se informó proteinuria Grado 4 en 1/672 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

Se recomienda el monitoreo de la proteinuria antes del inicio del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante el mismo. En los pacientes con desarrollo moderado a severo de proteinuria, se recomienda reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con axitinib.

Elevación de las enzimas hepáticas

En un estudio clínico de determinación de dosis, se consideró que las elevaciones simultáneas de alanina aminotransferasa (ALT) (12 veces la ULN) y bilirrubina (2,3 veces la ULN) era hepatotoxicidad relacionada con el fármaco, y se observó en 1 paciente que recibió axitinib a una dosis inicial de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis inicial recomendada). En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con RCC, no se observaron elevaciones simultáneas de ALT (>3 veces la ULN) ni de bilirrubina (>2 veces la ULN) con axitinib (N=359).

Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática antes de la iniciación del tratamiento con axitinib, y periódicamente durante el mismo.

Daño hepático

En estudios clínicos con axitinib, la exposición sistémica a axitinib fue aproximadamente 2-veces mayor en los sujetos con daño hepático moderado (Clase B de Child-Pugh) en comparación con los sujetos con función hepática normal. Se recomienda reducir la dosis al administrar axitinib a pacientes con daño hepático moderado (Clase B de Child-Pugh). Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con daño hepático severo (Clase C de Child-Pugh).

Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto de axitinib en la habilidad para manejar y usar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos sobre el hecho de que pueden experimentar eventos como mareo y/o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar embarazarse mientras toman axitinib.

Embarazo

Axitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Estudios en ratones gestantes han mostrado que axitinib causó efectos tóxicos al feto (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

No existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas que usan axitinib. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de evitar embarazarse mientras toman axitinib. Si este medicamento es usado durante el embarazo, o si una paciente se embaraza mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser advertida del riesgo potencial al feto.

Lactancia

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de axitinib en la producción de leche, su presencia en la leche materna, o sus efectos en el niño amamantado. No se sabe si axitinib es excretado en la leche materna.

Debido a que muchos medicamentos son comúnmente excretadas en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas serias en los infantes amamantados por la exposición a axitinib, se debe tomar la decisión de discontinuar o no la lactancia o discontinuar axitinib, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Fertilidad

Con base en hallazgos no-clínicos, axitinib tiene el potencial de alterar la función reproductiva y la fertilidad en humanos.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a axitinib en 672 pacientes con CCR avanzado que participaron en el estudio clínico pivotal aleatorizado o en 4 estudios adicionales con axitinib administrado a pacientes con CCR avanzado y de la experiencia posterior a la comercialización.

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

Los siguientes riesgos, incluyendo las medidas apropiadas que deben tomarse, se discuten a mayor detalle en la sección 7. Precauciones Generales: eventos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, aneurismas y disecciones arteriales, disfunción tiroidea, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, elevación de hemoglobina o hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístula, complicaciones en la cicatrización de heridas, SLPR, proteinuria, y elevación de enzimas hepáticas.

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron axitinib.

Las reacciones adversas aparecen por clase de órgano o sistema y en orden descendente de gravedad médica o importancia clínica.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas al medicamento

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

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

* Incluye eventos fatales.

- a. El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible incluye el siguiente término preferido: leucoencefalopatía.
- b. Los eventos de insuficiencia cardíaca incluyen los siguientes términos preferidos: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disminución de la fracción de eyección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia del ventrículo derecho.
- c. Hipertensión incluye los siguientes términos preferidos: hipertensión acelerada, aumento de la presión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva.
- d. Hemorragia incluye los siguientes términos preferidos: prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada, hemorragia arterial, presencia de sangre en la orina, hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia cerebral, prolongación del tiempo de coagulación, hemorragia conjuntival, contusión, hemorragia diarrea, metrorragia/hemorragia uterina anormal, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hematemesis, hematoquecia, disminución del hematocrito, hematoma, hematuria, disminución de la hemoglobina, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de la arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, aumento de la tendencia a la formación de moretones, aumento del índice internacional normalizado, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, melena, petequia, hemorragia faríngea, prolongación del tiempo de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, disminución del recuento de glóbulos rojos, hemorragia renal, hemorragia escleral, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia lineal subungueal, hemorragia subaracnoidea, hemorragia en la lengua, hemorragia del tracto gastrointestinal superior y hemorragia vaginal.
- e. Los eventos venosos tromboembólicos incluyen los siguientes términos preferidos: síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena pélvica, embolismo pulmonar, oclusión venosa retiniana, trombosis venosa retiniana, trombosis venosa subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa de una extremidad.
- f. Los eventos arteriales trombóticos incluyen los siguientes términos preferidos: infarto agudo al miocardio, embolismo, infarto al miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.

- g. Perforación gastrointestinal y fístula incluyen los siguientes términos preferidos: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, filtración de la anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación del intestino grueso, fístula esofagobronquial y peritonitis.
- h. Proteinuria incluye los siguientes términos preferidos: proteína en la orina, presencia de proteína en la orina y proteinuria.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Datos *in vitro* indican que axitinib es metabolizado principalmente por medio de CYP3A4/5 y, en menor grado por CYP1A2, CYP2C19, y uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Inhibidores de CYP3A4/5

Ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día por 7 días, aumentó el área bajo la curva (AUC) promedio 2-veces y C_{max} 1,5-veces con una dosis oral única de 5-mg de axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de axitinib con potentes inhibidores de CYP3A4/5 (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. El jugo de toronja también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda la selección de un medicamento concomitante con potencial de inhibición de CYP3A4/5 mínimo o ninguno. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib.

Inductores de CYP3A4/5

La Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4/5, administrado a una dosis de 600 mg una vez al día por 9 días, redujo el AUC promedio un 79% y C_{max} un 71% con una dosis única de 5-mg de axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de axitinib con inductores potentes de CYP3A4/5 (ejemplo: rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, e *Hypericum perforatum* [también conocido como Hierba de San Juan]) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes con mínimo potencial de inducción (o ninguno) de CYP3A4/5. Si es necesario co-administrar un inductor potente de CYP3A4/5 se recomienda ajustar la dosis de axitinib.

Inhibidores potentes de CYP3A4/5 concomitantes

La coadministración de axitinib con inhibidores potentes CYP3A4/5 (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y telitromicina) puede aumentar las concentraciones de axitinib en el plasma. La toronja también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo con poco o ningún potencial de inhibición de CYP3A4/5. Aunque el ajuste de la dosis de axitinib no ha sido estudiado en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4/5, si es necesario coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4/5, se recomienda disminuir la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (ejemplo: de una dosis inicial de 5 mg dos veces al día a una dosis menor de 2 mg dos veces al día). Si se descontinúa la coadministración de un inhibidor potente, se debe considerar volver a la dosis de axitinib usada antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A4/5.

Inductores potentes de CYP3A4/5 concomitantes

La coadministración de axitinib con inductores potentes de CYP3A4/5 (ejemplo: rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, e *Hypericum perforatum* [también conocido como Hierba de San Juan]) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento alternativo concomitante con un potencial mínimo o ninguno de inducción de CYP3A4/5. Aunque no se ha estudiado el ajuste de la dosis de axitinib en pacientes que reciben inductores potentes de CYP3A4/5, si es necesario 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, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente para detectar toxicidad. Si se descontinúa la coadministración del inductor potente, la dosis de axitinib debe volver inmediatamente a la dosis usada antes de iniciar el inductor potente de CYP3A4/5.

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

Estudios *in vitro* indicaron que axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, o UGT1A1 a concentraciones terapéuticas en el plasma.

Estudios *in vitro* indicaron que axitinib tiene potencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la coadministración de axitinib con sustratos de CYP1A2 puede resultar en mayores concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP1A2 (ejemplo: teofilina).

Estudios *in vitro* también indicaron que axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la coadministración de axitinib con paclitaxel, un sustrato conocido de CYP2C8, no resultó en mayores concentraciones plasmáticas de paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado, indicando la ausencia de inhibición clínica de CYP2C8.

Estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también indicaron que axitinib no induce a CYP1A1, CYP1A2, o CYP3A4/5. Por lo tanto, no se espera que la coadministración de axitinib reduzca la concentración plasmática de los sustratos CYP1A1, CYP1A2, o CYP3A4/5 coadministrados *in vivo*.

Estudios *in vitro* con P-glicoproteína

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

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD:

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con axitinib.

Genotoxicidad

Axitinib fue sometido a pruebas usando una serie de ensayos de toxicología genética que consistieron en mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro*, aberración cromosómica del linfocito humano, y ensayos de micronúcleo de médula ósea en ratón *in vivo*. Axitinib no fue mutagénico ni clastogénico en estos ensayos.

Alteración de la fertilidad

Axitinib tiene el potencial de alterar la función reproductiva y la fertilidad en humanos. Se reportaron hallazgos en el tracto reproductivo de los machos en los testículos/epidídimo (disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, menor número de células germinales, hipospermia o formas anormales del esperma) a ≥ 100 mg/kg/día en ratones (aproximadamente 306 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos) y ≥ 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 0.5 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos). Los hallazgos en el tracto reproductivo de las hembras de ratones y perros incluyeron signos de retraso de la madurez sexual, cuerpo lúteo reducido o ausente, menores pesos uterinos y atrofia uterina a ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente equivalente al AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos).

Axitinib no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ratones machos a cualquiera de las dosis probadas hasta 100 mg/kg/día. Sin embargo, se observaron menores pesos testiculares, densidad y conteo de esperma a ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 72 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos) después de cuando menos 70 días de tratamiento con axitinib. No se observaron efectos reproductivos adversos en los machos en ratones a 10 mg/kg/día (aproximadamente 21 veces la AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos). En ratones hembra, se observó fertilidad y viabilidad embrionaria reducidas a todas las dosis bajo prueba (≥ 30 mg/kg/día) después de cuando menos 15 días de tratamiento con axitinib (aproximadamente 64 veces la AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos).

Toxicidad en el desarrollo

Ratonas gestantes expuestas a axitinib a un nivel de dosis oral de 3 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos), reportaron una mayor ocurrencia de paladar hendido y variaciones comunes en la osificación esquelética. No se observaron alteraciones fetales en ratones a un nivel de dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente equivalente al AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos).

Estudios de toxicidad en animales jóvenes

Se observó displasia epifisaria en perros y ratones inmaduros que recibieron axitinib a dosis de ≥ 30 mg/kg/día por cuando menos 1 mes (aproximadamente 37 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos); la incidencia y severidad estuvieron relacionadas con la dosis y los efectos fueron reversibles al suspender el tratamiento. Se observaron caries dentales en los ratones tratados por más de 1 mes con dosis de axitinib de ≥ 10 mg/kg/día. (Aproximadamente 9 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos); hallazgos residuales, indicativos de reversibilidad parcial fueron observados al suspender el tratamiento. Para displasia epifisaria, no se determinaron los niveles del efecto de 10 mg/kg/día en ratones (aproximadamente 8 veces el AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos) y 10 mg/kg/día en perros (aproximadamente equivalente al AUC a la dosis de inicio recomendada en humanos) en los animales que recibieron axitinib por 1 mes. No se definió un nivel sin efecto para caries de los incisivos en ratones. No se han evaluado otras toxicidades de inquietud potencial para pacientes pediátricos en los animales jóvenes

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

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

Si el paciente vomita u omite una dosis, no debe tomar una dosis adicional sino que debe tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

Ajustes de la dosis

Se recomienda aumentar o reducir la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual.

En pacientes que toleran la dosis inicial de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > Grado 2 (de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos [en inglés, CTCAE]) por dos semanas consecutivas, son normotensos y no están recibiendo medicamentos anti-hipertensión, se puede aumentar su dosis a 7 mg dos veces al día. Posteriormente, usando los mismos criterios, en pacientes que toleran la dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, se puede aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.

El manejo de algunas reacciones adversas a la droga puede requerir la discontinuación temporal o permanente y/o la disminución de la dosis de la terapia con axitinib. Cuando es necesario reducir la

dosis, la dosis de axitinib puede reducirse a 3 mg dos veces al día y posteriormente, a 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajustar la dosis con base a la edad, raza, género, o peso corporal del paciente.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de axitinib en niños (<18 años de edad). No existe información disponible.

Uso en personas de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Daño hepático:

No es necesario ajustar la dosis al administrar axitinib a pacientes con daño hepático leve (Clase A de Child-Pugh). Se recomienda disminuir la dosis al administrar axitinib a pacientes con daño hepático moderado (Clase B de Child-Pugh) [ejemplo: la dosis inicial debe reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día]. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con daño hepático severo (Clase C de Child-Pugh).

Daño renal:

No es necesario ajustar la dosis.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de axitinib.

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

En un estudio clínico con axitinib para determinar la dosis, los pacientes que recibieron una dosis de inicio de 10 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día experimentaron reacciones adversas que incluyeron hipertensión, convulsiones asociadas a hipertensión, y hemoptisis fatal.

En casos de sospecha de sobredosis, axitinib debe ser suspendido y se deben establecer cuidados de soporte al paciente.

13. PRESENTACIONES

Caja con 28 ó 56 tabletas de 1 mg
Caja con 28 ó 56 tabletas de 5 mg
Frasco con 180 tabletas de 1 mg
Frasco con 60 tabletas de 5 mg

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica
No se deje al alcance de los niños
No se use en el embarazo ni en la lactancia
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea de Pfizer 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Registro Numero SSA: 031M2013 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 203300415D0016
Fecha de aprobación: 01-Jun-2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	07/ENE/20
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	22Ene20
Médico que revisó:	Barbara Ruiz
Fecha de revisión:	22/01/2020
Referencia:	CDSv8.0 (11Dic19)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 7. Precauciones Generales, 9. Reacciones Secundarias y Adversas, 11. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio