

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Axitinib Stada 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Axitinib Stada 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Axitinib Stada 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de axitinib.

Axitinib Stada 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de axitinib.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Axitinib Stada 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 33 mg de lactosa monohidrato.

Axitinib Stada 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 166 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Axitinib Stada 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido redondo, biconvexo, recubierto con película, de color rojo, de aproximadamente 6 mm de diámetro con “A7TI” grabado en una cara y “1” en la otra.

Axitinib Stada 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido oval, biconvexo, recubierto con película, de color rojo, de aproximadamente 15 mm de largo y 8 mm de ancho con “A7TI” grabado en una cara y “5” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Axitinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con axitinib debe ser llevado a cabo por un médico con experiencia en el uso de terapias

antitumorales.

Posología

La dosis de axitinib recomendada es de 5 mg dos veces al día.

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable que no pueda manejarse con medicación concomitante o ajuste de dosis.

Si el paciente vomita u olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita ha de tomarse en el momento habitual.

Ajustes de dosis

Se recomienda aumentar o reducir la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Los pacientes que toleran la dosis de inicio de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > Grado 2 (es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] versión 3.0) durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mmHg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. En consecuencia, utilizando el mismo criterio, los pacientes que toleran una dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.

El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis del tratamiento con axitinib (ver sección 4.4). Cuando la reducción de dosis es necesaria, la dosis de axitinib se puede reducir a 3 mg dos veces al día o incluso a 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de dosis en relación a la edad, raza, sexo o peso corporal del paciente.

Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5

La administración conjunta de axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib (ver sección 4.5). Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inhibición del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de la dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debería reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente del tratamiento con axitinib (ver sección 4.4). Si se interrumpe la administración conjunta del inhibidor potente, debería considerarse la vuelta a la dosis de axitinib utilizada de forma previa al inicio del inhibidor potente del CYP3A4/5 (ver sección 4.5).

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

La administración conjunta de axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib (ver sección 4.5). Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inductores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar junto con un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un aumento gradual de la dosis de axitinib. Se ha notificado que la máxima inducción con dosis altas de inductores potentes del CYP3A4/5 tiene lugar dentro de la primera semana de tratamiento con el inductor. Si la dosis de axitinib se incrementa, se ha de monitorizar estrechamente al paciente en cuanto a la toxicidad. El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o una reducción de dosis del tratamiento con axitinib (ver sección 4.4). Si se interrumpe la administración conjunta del inductor potente, la dosis de axitinib debe

volver de inmediato a la utilizada antes del inicio del inductor potente del CYP3A4/5 (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con axitinib en pacientes con un aclaramiento de creatinina de < 15 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) se recomienda una reducción de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debe reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). No se ha estudiado axitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de axitinib en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Axitinib es para uso oral. Los comprimidos se administran por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos (ver sección 5.2). Se deben tragar enteros con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a axitinib o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deben monitorizar los eventos de seguridad específicos antes del inicio del tratamiento y de forma periódica a lo largo del tratamiento con axitinib, tal y como se describe a continuación.

Acontecimientos de insuficiencia cardiaca

En estudios clínicos con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca (como insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha) (ver sección 4.8).

Se deben monitorizar los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca de forma periódica a lo largo del tratamiento con axitinib. El tratamiento de los acontecimientos de insuficiencia cardiaca puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con axitinib.

Hipertensión

En estudios clínicos con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó de forma muy frecuente hipertensión (ver sección 4.8).

En un estudio clínico controlado, la mediana del tiempo de inicio de la hipertensión (tensión arterial sistólica > 150 mmHg o tensión arterial diastólica > 100 mmHg) estuvo dentro del primer mes tras el comienzo del tratamiento con axitinib, y los incrementos en la tensión arterial fueron observados a los 4 días de la administración de axitinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con axitinib. Se debe monitorizar a los pacientes en cuanto a la hipertensión y tratarlos tal y como sea necesario con una terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos antihipertensivos, la dosis de axitinib debe reducirse. En el caso de pacientes que desarrollen hipertensión grave, se ha de interrumpir axitinib temporalmente y reiniciar a una dosis inferior una vez que el paciente está normotenso. Si se interrumpe axitinib, a los pacientes que reciban medicamentos antihipertensivos se les debe monitorizar por la posible hipotensión (ver sección 4.2).

En caso de hipertensión arterial grave o persistente y síntomas que indiquen un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) (ver a continuación), deberá considerarse realizar un diagnóstico por resonancia magnética cerebral (RM).

Alteración tiroidea

En estudios clínicos con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron eventos de hipotiroidismo y, en menor extensión, de hipertiroidismo (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar la función tiroidea antes del inicio del tratamiento y de forma periódica a lo largo del tratamiento con axitinib. El hipotiroidismo o el hipertiroidismo se deben tratar de acuerdo a la práctica médica habitual para mantener el estado eutiroideo.

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y oclusión de las arterias retinianas) (ver sección 4.8).

Axitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en riesgo de, o que tengan antecedentes de estos acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento embólico o trombótico arterial en los 12 meses anteriores.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y oclusión/trombosis retinal venosa) (ver sección 4.8).

Axitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en riesgo de, o que tengan antecedentes de estos acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento embólico o trombótico venoso en los 6 meses anteriores.

Elevación de la hemoglobina o del hematocrito

Durante el tratamiento con axitinib puede haber un aumento en la hemoglobina o en el hematocrito, reflejo de un incremento en la masa de glóbulos rojos (ver sección 4.8, policitemia). Un incremento en la masa de glóbulos rojos puede incrementar el riesgo de acontecimientos embólicos y trombóticos.

Se debe monitorizar la hemoglobina o el hematocrito antes del inicio, y periódicamente a lo largo del tratamiento con axitinib. Si la hemoglobina o el hematocrito se incrementan por encima de los niveles normales, los pacientes se han de tratar de acuerdo a la práctica médica habitual para reducir la hemoglobina o el hematocrito a niveles aceptables.

Hemorragia

En los estudios clínicos con axitinib se han notificado acontecimientos hemorrágicos (ver sección 4.8).

Axitinib no se ha estudiado en pacientes con muestras de metástasis cerebrales sin tratar o con hemorragia gastrointestinal activa reciente, y no debe utilizarse en esos pacientes. Si el sangrado requiere intervención médica, interrumpir temporalmente la dosis de axitinib.

Aneurisma y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de axitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal y fístulas (ver sección 4.8).

Se deben monitorizar de forma periódica los síntomas de perforación gastrointestinal o fístula a lo largo del tratamiento con axitinib.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

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

Se debe suspender el tratamiento con axitinib al menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reanudar el tratamiento con axitinib tras la cirugía se ha de basar en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos de PRES (ver sección 4.8).

El PRES es un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede haber hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de PRES. En pacientes con signos o síntomas de PRES, se ha de interrumpir el tratamiento con axitinib de forma temporal o permanente. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con axitinib en pacientes que hayan experimentado previamente PRES.

Proteinuria

En estudios clínicos con axitinib, se notificó proteinuria, incluyendo de severidad Grado 3 y 4 (ver sección 4.8).

Se recomienda monitorizar la proteinuria antes del inicio y, periódicamente, a lo largo del tratamiento con axitinib. En el caso de pacientes que desarrollen proteinuria de moderada a grave, se ha de reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con axitinib (ver sección 4.2). Se debe interrumpir el tratamiento con axitinib si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Reacciones adversas relacionadas con el hígado

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas relacionadas con el hígado. Las reacciones adversas relacionadas con el hígado notificadas con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmáticas (ver sección 4.8). No se observaron aumentos simultáneos de ALT (> 3 veces el límite superior normal [LSN]) y bilirrubina (> 2 veces el LSN).

En un estudio clínico de búsqueda de dosis, aumentos simultáneos de ALT (12 veces el LSN) y de bilirrubina (2,3 veces el LSN), considerados como hepatotoxicidad relacionada con el medicamento, fueron observados en 1 paciente que recibió axitinib a una dosis de inicio de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis de inicio recomendada).

Se debe monitorizar la función hepática antes del inicio y, periódicamente, a lo largo del tratamiento con axitinib.

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos con axitinib, la exposición sistémica a axitinib fue aproximadamente dos veces superior en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) comparada con sujetos

con la función hepática normal. Se recomienda una reducción de dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) (ver sección 4.2).

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no se debe utilizar en esta población.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y raza

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el 34% de los pacientes tratados con axitinib tenían 65 años de edad o más. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (77%) o asiática (21%). Aunque no se puede descartar que haya una mayor sensibilidad al desarrollo de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada y de raza asiática, en general no se observaron grandes diferencias en la seguridad y efectividad de axitinib entre pacientes con ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes, y entre pacientes de raza blanca y pacientes de otras razas.

No se requiere ajuste de dosis en base a la edad o raza del paciente (ver secciones 4.2 y 5.2).

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Inhibidores del CYP3A4/5

Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días, duplicó la media del área bajo la curva (AUC) y aumentó en 1,5 veces la C_{max} de una dosis única oral de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos. La administración conjunta de axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib.

El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib (ver sección 4.2).

Inhibidores del CYP1A2 y CYP2C19

CYP1A2 y CYP2C19 constituyen rutas minoritarias ($< 10\%$) en el metabolismo de axitinib. No se ha estudiado el efecto de inhibidores potentes de estas isoenzimas sobre la farmacocinética de axitinib. Se debe tener precaución debido al riesgo de incremento de las concentraciones plasmáticas de axitinib en pacientes que toman inhibidores potentes de estas isoenzimas.

Inductores del CYP3A4/5

Rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 600 mg una vez al día durante 9 días, redujo la media del AUC al 79% y la C_{max} al 71% de una dosis única de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos.

La administración conjunta de axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum*

perforatum [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib (ver sección 4.2).

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

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

Los estudios *in vitro* indican que axitinib tiene potencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la administración conjunta de axitinib con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 (por ej. teofilina).

Los estudios *in vitro* también indican que axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la administración conjunta de axitinib con paclitaxel, un conocido sustrato del CYP2C8, no produjo un aumento en las concentraciones plasmáticas de paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado, lo que indica una ausencia de inhibición clínica del CYP2C8.

Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también indican que axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5. Por tanto, no se espera que la administración conjunta de axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5 administrados conjuntamente.

Estudios *in vitro* con P-glicoproteína

Los estudios *in vitro* indican que axitinib inhibe la P-glicoproteína. Sin embargo, no se espera que axitinib inhiba la P-glicoproteína a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Por tanto, no es de esperar que la administración conjunta de axitinib aumente las concentraciones plasmáticas de digoxina o de otros sustratos de la P-glicoproteína, *in vivo*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de axitinib en mujeres embarazadas. Considerando las propiedades farmacológicas de axitinib, éste podría causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). No debe utilizarse axitinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 semana tras finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si axitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Axitinib no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Considerando los hallazgos no clínicos, axitinib tiene potencial para afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de axitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos tales como mareos y/o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los siguientes riesgos, incluyendo las acciones adecuadas que se deben emprender, se contemplan con mayor detalle en la sección 4.4: acontecimientos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, alteración tiroidea, acontecimientos tromboembólicos arteriales, acontecimientos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o del hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístulas, complicaciones en la cicatrización de heridas, PRES, proteinuria y enzimas hepáticas aumentadas.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 20\%$) en el tratamiento con axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, apetito disminuido, náuseas, peso disminuido, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

Listado tabulado de las reacciones adversas

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas notificadas en un conjunto de datos agrupados de 672 pacientes a los que se administró axitinib en estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con CCR (ver sección 5.1). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos.

Las reacciones adversas se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos, frecuencia y gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La actual base de datos de seguridad de axitinib es demasiado pequeña para detectar reacciones adversas raras y muy raras.

Las categorías se han asignado de acuerdo a las frecuencias absolutas de los datos de estudios clínicos agrupados. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas de una misma frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en estudios CCR en pacientes que recibieron axitinib (N = 672)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los grados ^b %	Grado 3 ^b %	Grado 4 ^b %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenia	1,6	0,1	0
		Policitemia ^c	1,5	0,1	0
	Poco frecuentes	Neutropenia	0,3	0,1	0
		Leucopenia	0,4	0	0
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^c	24,6	0,3	0
	Frecuentes	Hipertiroidismo ^c	1,6	0,1	0,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	39,0	3,6	0,3
	Frecuentes	Deshidratación	6,7	3,1	0,3

		Hiperpotasemia	2,7	1,2	0,1
		Hipercalcemia	2,2	0,1	0,3
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16,2	0,7	0
		Disgeusia	11,5	0	0
	Frecuentes	Mareos	9,1	0,6	0
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^e	0,3	0,1	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	3,1	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Acontecimientos de insuficiencia cardiaca ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemorragia ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales ^d	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea ^d	17,1	3,6	0,6
		Tos	20,4	0,6	0
		Disfonía	32,7	0	0,1
	Frecuentes	Dolor bucofaríngeo	7,4	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	55,4	10,1	0,1
		Vómitos	23,7	2,7	0,1
		Náuseas	33,0	2,2	0,1
		Dolor abdominal	14,7	2,5	0,3
		Estreñimiento	20,2	1,0	0
		Estomatitis	15,5	1,8	0
		Dispepsia	11,2	0,1	0
	Frecuentes	Dolor en el abdomen superior	9,4	0,9	0
		Flatulencia	4,5	0	0
		Hemorroides	3,3	0	0
		Glosodinia	2,8	0	0
		Perforación gastrointestinal y fístula ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
		Colecistitis ⁿ	1,0	0,6	0,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)	32,1	7,6	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los grados ^b %	Grado 3 ^b %	Grado 4 ^b %
	Frecuentes	Erupción	14,3	0,1	0
		Sequedad en la piel	10,1	0,1	0
		Prurito	6,0	0	0
		Eritema	3,7	0	0
		Alopecia	5,7	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Dolor en las extremidades	14,1	1,0	0,3
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria ^l	21,1	4,8	0,1
	Frecuentes	Fallo renal ^m	1,6	0,9	0,1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^d	13,8	2,8	0,3
		Inflamación de las mucosas	13,7	1,0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso	32,7	4,9	0
	Frecuentes	Aumento de la lipasa	3,7	0,7	0,7
		Aumento de la alanina aminotransferasa	6,5	1,2	0
		Aumento de la amilasa	3,4	0,6	0,4
		Aumento de la aspartato aminotransferasa	6,1	1,0	0
		Aumento de la fosfatasa alcalina	4,8	0,3	0
		Aumento de la creatinina	5,7	0,4	0
		Aumento de la hormona estimulante de tiroides	7,9	0	0

^a Las reacciones adversas se describen en función de la frecuencia de aparición durante el tratamiento para todas las causalidades.

^b Terminología común del *National Cancer Institute* para reacciones adversas, versión 3.0

^c Ver la sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

^d Se notificaron casos mortales (Grado 5).

^e Incluida la leucoencefalopatía.

^f Incluida la insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disminución de la fracción de eyección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia ventricular derecha.

^g Incluida la hipertensión acelerada, aumento de la tensión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva.

^h Incluida la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presencia de hematuria, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia por disfunción uterina, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hematocrito disminuido, hematoma, hematuria, hemoglobina disminuida, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de una arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, mayor propensión a los cardenales, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal baja, melenas, petequias, hemorragia faríngea, tiempo prolongado de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia

rectal, recuento disminuido de hematíes, hemorragia renal, hemorragia de la esclerótica, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia en astilla, hemorragia subaracnoidea, hemorragia de la lengua, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.

- ⁱ Incluido el síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión retinal venosa, trombosis retinal venosa, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa en extremidades.
- ^j Incluido el infarto de miocardio agudo, embolia, infarto de miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.
- ^k La perforación gastrointestinal y la fístula incluyen los siguientes términos preferentes: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, goteo de anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación de intestino grueso, fístula Esofagobraquial y peritonitis.
- ^l La proteinuria incluye los siguientes términos preferentes: proteínas en orina, presencia de proteína en orina y proteinuria.
- ^m Incluida la insuficiencia renal aguda.
- ⁿ Colecistitis incluye colecistitis aguda, colecistitis, colecistitis infecciosa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos de insuficiencia cardiaca (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib (N = 359) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca en el 1,7% de los pacientes que recibieron axitinib, entre los que se incluyeron insuficiencia cardiaca (0,6%), insuficiencia cardiorrespiratoria (0,6%), disfunción del ventrículo izquierdo (0,3%) e insuficiencia ventricular derecha (0,3%). Se notificaron reacciones adversas de insuficiencia cardiaca de grado 4 en el 0,6% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificó insuficiencia cardiaca mortal en el 0,6% de los pacientes que recibieron axitinib.

En los estudios en monoterapia con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca (entre los que se incluyeron insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha) en el 1,8% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca de grado 3/4 en el 1,0% de los pacientes que recibieron axitinib y acontecimientos de insuficiencia cardiaca mortal en el 0,3% de los pacientes que recibieron axitinib.

Alteración tiroidea (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 20,9% de pacientes e hipertiroidismo en el 1,1% de pacientes. Se notificó el aumento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) como una reacción adversa en el 5,3% de pacientes que recibieron axitinib. Durante los controles analíticos rutinarios, se observó que en un 32,2% de los pacientes que recibieron axitinib, la TSH aumentó a ≥ 10 μ U/ml en pacientes que tenían la TSH en < 5 μ U/ml antes del tratamiento.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 24,6% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificó hipertiroidismo en el 1,6% de los pacientes que recibieron axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas en el 3,9% de pacientes que recibieron axitinib, incluyendo embolismo pulmonar (2,2%), trombosis/oclusión retinal venosa (0,6) y trombosis venosa profunda (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas de grado 3/4 en el 1,7% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificó embolismo pulmonar mortal en un paciente (0,3%) que recibió axitinib.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos en el 2,8% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 3 en el 0,9% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 4 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos mortales en el 0,1% de los pacientes que recibieron axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales en el 4,7% de los pacientes que recibieron axitinib, incluyendo infarto de miocardio (1,4%), ataque isquémico transitorio (0,8%) y accidente cerebrovascular (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales de grado 3/4 en el 3,3% de pacientes que recibieron axitinib. Se notificaron un infarto de miocardio agudo mortal y un accidente cerebrovascular mortal en un paciente cada uno (0,3%). En los estudios en monoterapia con axitinib (N = 850), se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 5,3% de los pacientes que recibieron axitinib.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales en el 2,8% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 3 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 4 en el 1,3% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales mortales en el 0,3% de los pacientes que recibieron axitinib.

Policitemia (véase Elevación de la hemoglobina o del hematocrito en la sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,4% de los pacientes que recibieron axitinib. Los controles analíticos rutinarios detectaron un aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 9,7% de los pacientes que recibieron axitinib. En cuatro estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR (N = 537), se observó aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 13,6% de los que recibían axitinib.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,5% de los pacientes que recibieron axitinib.

Hemorragia (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR que excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, se notificaron reacciones adversas hemorrágicas en un 21,4% de los pacientes que recibieron axitinib. Las reacciones adversas hemorrágicas en pacientes tratados con axitinib incluyeron epistaxis (7,8%), hematuria (3,6%), hemoptisis (2,5%), hemorragia rectal (2,2%), sangrado gingival (1,1%), hemorragia gástrica (0,6%), hemorragia cerebral (0,3%) y hemorragia del tracto gastrointestinal inferior (0,3%). Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado ≥ 3 en el 3,1% de los pacientes que recibieron axitinib (incluyendo hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior y hemoptisis). Se notificó hemorragia mortal en un paciente (0,3%) que recibía axitinib (hemorragia gástrica). En los estudios en monoterapia con axitinib (N = 850), se notificó hemoptisis en el 3,9% de pacientes; se notificó hemoptisis de grado ≥ 3 en el 0,5% de los pacientes.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 25,7% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 3 en el 3% de los pacientes. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 4 en el 1% de los pacientes y se notificaron hemorragias mortales en el 0,4% de los pacientes que recibieron axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,7% de los pacientes que recibieron axitinib, incluyendo fístula anal (0,6%), fístula (0,3%) y perforación gastrointestinal (0,3%). En los estudios en monoterapia con axitinib (N = 850), se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,9% de los pacientes y se notificó perforación gastrointestinal mortal en un paciente (0,1%).

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron perforaciones gastrointestinales y fístulas en el 1,9% de los pacientes que recibieron axitinib.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de axitinib.

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

En un estudio clínico de búsqueda de dosis con axitinib, los sujetos que recibieron dosis de inicio 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 mortal.

En caso de sospecha de sobredosis, axitinib debe suspenderse y deben instaurarse cuidados de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: L01EK01

Mecanismo de acción

Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosin quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib ha demostrado que inhibe de forma potente la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF. Axitinib inhibió *in vivo* la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura del tumor de xenoinjertos que expresaban la diana y produjo retraso en el crecimiento tumoral, regresión e inhibición de metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.

Efecto sobre el intervalo QTc

En un estudio aleatorizado, cruzado y de 2 brazos, se administró a 35 sujetos sanos una dosis oral única de axitinib (5 mg) en ausencia y en presencia de 400 mg de ketoconazol durante 7 días. Los resultados de este estudio indicaron que la exposición plasmática de axitinib, de hasta el doble de los niveles

terapéuticos esperados tras una dosis de 5 mg, no dio lugar a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de axitinib en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en fase 3. Los pacientes (N = 723) con CCR avanzado cuya enfermedad había progresado durante o después del tratamiento con una terapia sistémica previa, incluyendo regímenes que contenían sunitinib-, bevacizumab-, temsirolimus-, o citoquinas, fueron aleatorizados (1:1) para recibir axitinib (N = 361) o sorafenib (N = 362). La variable de eficacia primaria, supervivencia libre de progresión (PFS: *Progression free survival*), fue evaluada utilizando una revisión central independiente y ciega. Las variables de eficacia secundaria incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR: *Objective response rate*) y supervivencia global (OS: *Overall survival*).

De los pacientes reclutados en este estudio, 389 pacientes (53,8%) recibieron un tratamiento previo basado en sunitinib, 251 pacientes (34,7%) recibieron un tratamiento previo basado en citoquinas (interleukina-2 o interferón-alfa), 59 pacientes (8,2%) recibieron un tratamiento previo basado en bevacizumab, y 24 pacientes (3,3%) recibieron un tratamiento previo basado en temsirolimus. Las características basales, tanto demográficas como de la enfermedad, fueron similares entre los grupos de axitinib y sorafenib en relación a edad, sexo y raza, al estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), la región geográfica y el tratamiento previo.

En la población de pacientes global y en los dos principales subgrupos (tratados previamente con sunitinib y tratados previamente con citoquinas) hubo una ventaja estadísticamente significativa de axitinib sobre sorafenib en cuanto al criterio de eficacia primario de PFS (véase la Tabla 2 y Figuras 1, 2 y 3). La magnitud del efecto de la mediana de PFS fue diferente en los subgrupos según la terapia previa. Dos de los subgrupos fueron demasiado pequeños para obtener resultados fiables (tratados previamente con temsirolimus o tratados previamente con bevacizumab). No hubo diferencias estadísticamente significativas en OS entre los brazos en la población global o en los subgrupos según terapia previa.

Tabla 2. Resultados de eficacia

Variable de eficacia / población de estudio	axitinib	sorafenib	RR (95% IC)	p-valor
Población por intención de tratar (ITT) global	N = 361	N = 362		
Mediana, PFS ^{a,b} en meses (95% IC)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Mediana OS ^d en meses (95% IC)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95% IC)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Tratamiento previo con sunitinib	N = 194	N = 195		
Mediana, PFS ^{a,b} en meses (95% IC)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Mediana OS ^d en meses (95% IC)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95% IC)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Tratamiento previo con citoquinas	N = 126	N = 125		
Mediana, PFS ^{a,b} en meses (95% IC)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Mediana OS ^d en meses (95% IC)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95% IC)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43; 3,99)	0,0002 ⁱ

IC = Intervalo de confianza, RR = Riesgo relativo (axitinib/sorafenib); ITT: población por intención de tratar; NE: no estimable; NS: estadísticamente no significativo; ORR: Tasa de respuesta objetiva; OS: supervivencia global; PFS: Supervivencia libre de progresión.

- a Tiempo desde la aleatorización hasta progresión o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Fecha de corte: 03 Junio 2011.
- b Evaluado por una revisión de radiología independiente de acuerdo a los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).
- c Valor de p unilateral de una prueba log-rank en tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG y terapia previa.
- d Fecha de corte: 01 Noviembre 2011.
- e Fecha de corte: 31 Agosto 2010.
- f Índice de Riesgo usado para ORR. Un índice de riesgo >1 indicó una probabilidad más alta de respuesta en el brazo de axitinib; un índice de riesgo <1 indicó una probabilidad más alta de respuesta en el brazo de sorafenib.
- g Valor de p unilateral de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel en tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG y terapia previa.
- h Valor de p unilateral de una prueba log-rank de tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG.
- i Valor de p unilateral de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel en tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG.

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente de la población global

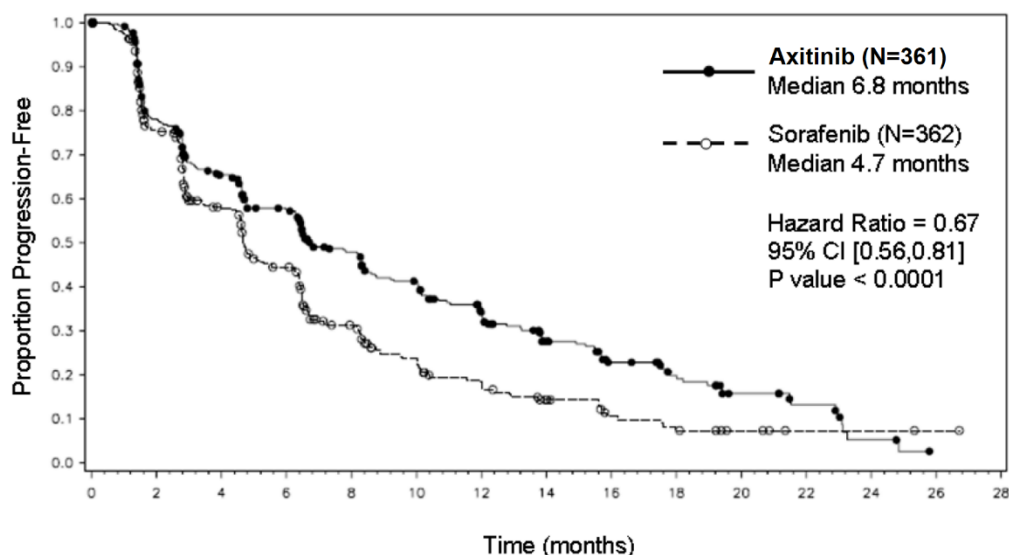


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con sunitinib

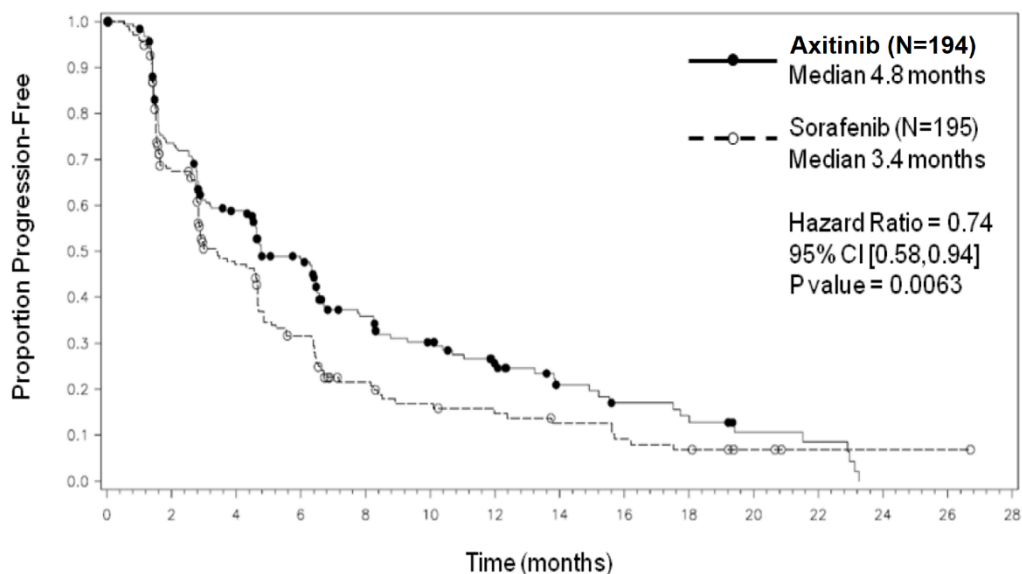
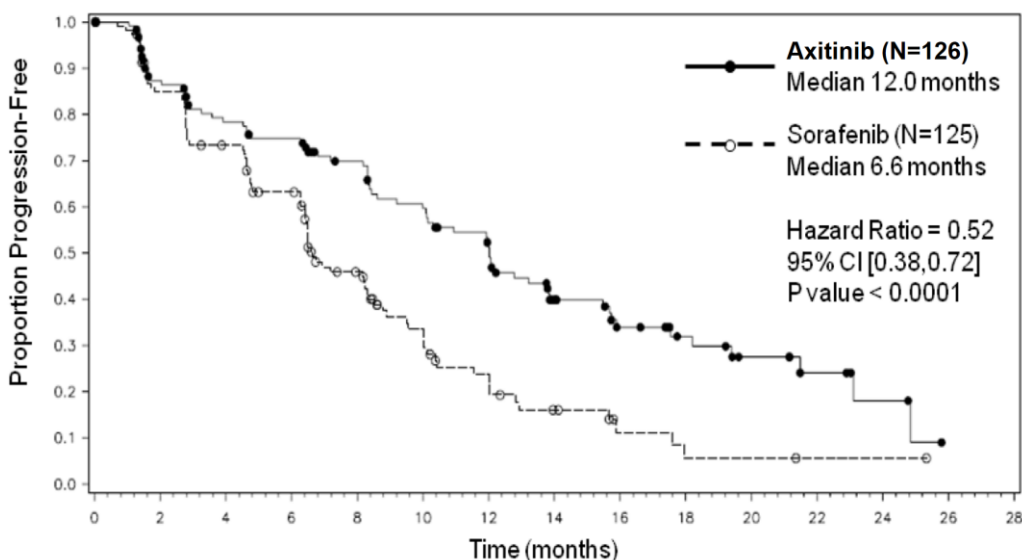


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con citoquinas



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con axitinib en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento del carcinoma de riñón y de la pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma renal medular y tumor rabdoide del riñón) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de los comprimidos de axitinib, la media de la biodisponibilidad absoluta es del 58% en comparación con la administración intravenosa. La semivida plasmática de axitinib se encuentra en el rango de 2,5 a 6,1 horas. La administración de axitinib 5 mg dos veces al día dio lugar a menos del doble de acumulación comparado con la administración de una dosis única. Considerando la

corta semivida de axitinib, se estima que el estado estacionario se alcanza de los 2 a los 3 días tras la dosis inicial.

Absorción y distribución

Las concentraciones máximas de axitinib en plasma se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas siguientes a la administración oral de axitinib, con una mediana de T_{max} que abarca desde las 2,5 a las 4,1 horas. La administración de axitinib con una comida moderada en grasas dio lugar a una exposición un 10% más baja comparada con el ayuno nocturno. Una comida rica en grasas y altamente calórica originó una exposición un 19% superior en comparación con el ayuno nocturno. Axitinib se puede administrar con o sin alimentos (ver sección 4.2).

La media de C_{max} y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de axitinib. La unión *in vitro* de axitinib a proteínas plasmáticas humanas es > 99% con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido α_1 -glicoproteico. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida en pacientes con CCR avanzado, la media geométrica de la concentración plasmática máxima y del AUC 24h fueron 27,8 ng/ml y 265 ng.h/ml respectivamente. La media geométrica de aclaramiento oral y volumen aparente de distribución fueron 38 l/h y 160 l, respectivamente.

Biotransformación y eliminación

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4/5y en menor medida por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1.

Después de una administración oral de una dosis de 5 mg de axitinib radioactivo, se recuperó un 30-60% de radioactividad en heces y un 23% en orina. El mayor componente encontrado en heces, contabilizado como 12% de la dosis, fue axitinib inalterado. No se detectó axitinib inalterado en orina; el ácido carboxílico y los metabolitos sulfóxidos representaron la mayoría de la radioactividad en orina. En plasma, el metabolito N-glucurónido representa el componente radioactivo mayoritario (50% de la radioactividad circulante) contabilizando el axitinib inalterado y el metabolito sulfóxido un 20% cada uno de la radioactividad circulante.

Los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido muestran menos potencia *in vitro*, aproximadamente de 400 a 8.000 veces, respectivamente, frente a VEGFR-2 comparado con axitinib.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada, sexo y raza

Los análisis farmacocinéticos tanto en pacientes con cáncer avanzado (incluyendo CCR avanzado) como en voluntarios sanos indican que no hay efectos clínicamente relevantes por edad, sexo, peso corporal, raza, función renal, genotipo UGT1A1o genotipo CYP2C19.

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

Datos *in vitro* e *in vivo* indican que axitinib se metaboliza principalmente a través del hígado.

Comparado con pacientes con función hepática normal, la exposición sistémica tras una dosis única de axitinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y superior (aproximadamente 2 veces) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe usarse en esta población (ver sección 4.2 para recomendaciones de ajuste de dosis).

Insuficiencia renal

No se ha detectado axitinib inalterado en orina.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. En estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, fueron excluidos aquellos pacientes con creatinina sérica > 1,5 veces el LSN y los pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min. Análisis farmacocinéticos han mostrado que el aclaramiento de axitinib no se modifica en pacientes con insuficiencia renal, no siendo necesario un ajuste en la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetida

Los principales hallazgos de toxicidad en ratones y perros tras dosis repetidas de hasta 9 meses fueron gastrointestinales, hematopoyéticos, reproductivos, esqueléticos y dentales, sin aparición de los mismos al nivel de dosis [NOAEL, *No Observed Adverse Effect Levels* (nivel de dosis en el que no aparecen efectos adversos)] aproximadamente equivalente o por debajo del nivel de exposición esperada en humanos a la dosis de inicio recomendada en clínica (según niveles de AUC).

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con axitinib.

Genotoxicidad

Axitinib no fue mutagénico o clastogénico en pruebas de genotoxicidad *in vitro* convencionales. Se observó *in vitro* un aumento significativo de poliploidia a concentraciones > 0,22 µg/ml, y una elevación *in vivo* de eritrocitos micronucleares policromáticos al nivel de dosis sin efecto [NOEL, *No Observed Effect Levels* (Nivel de dosis sin efecto)] de 69 veces superior a la exposición esperada en humanos. Los hallazgos de genotoxicidad no se consideran clínicamente relevantes a los niveles de exposición observados en humanos.

Toxicidad reproductiva

Los hallazgos relacionados con axitinib en los testículos y epidídimo incluyen disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, descenso en el número de células germinales, hipospermia o forma anormal del esperma, y reducción en el número y densidad del esperma. Estos hallazgos fueron observados en ratones a niveles de exposición aproximadamente 12 veces superior a la exposición esperada en humanos, y en perros a niveles de exposición por debajo de la exposición esperada en humanos. No hubo efecto en el apareamiento o fertilidad en ratones macho a niveles de exposición aproximadamente 57 veces la exposición esperada en humanos. Hallazgos en hembras incluyen señales de retraso en madurez sexual, reducción o ausencia de cuerpo lúteo, disminución de peso uterino y atrofia uterina a exposiciones equivalentes aproximadamente a la exposición esperada en humanos. Se observó una reducción en la fertilidad y en la viabilidad embrionaria en ratones hembra a todas las dosis evaluadas, con niveles de exposición a la dosis más baja de aproximadamente 10 veces la exposición esperada en humanos.

La exposición de ratones preñados a axitinib mostró un aumento en la aparición de malformaciones de paladar hendido y variaciones esqueléticas, incluyendo retraso en la osificación a niveles de exposición por debajo de la exposición esperada en humanos. No se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo perinatal y postnatal.

Hallazgos de toxicidad en animales inmaduros

Se observó displasia ósea reversible en ratones y perros que recibieron axitinib al menos durante 1 mes a niveles de exposición aproximadamente seis veces mayor que la exposición esperada en humanos. Se observaron caries dentales parcialmente reversibles en ratones tratados durante más de 1 mes con niveles de exposición similares a la exposición esperada en humanos. No se han evaluado en animales jóvenes otras toxicidades de interés potencial para pacientes pediátricos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Triacetina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster oPA/Aluminio/PVC/Aluminio en envases que contienen 14, 28, 56 o 60 comprimidos recubiertos con película.

Blíster perforado y unidosis oPA/Aluminio/PVC/Aluminio en envases que contienen 14, 28, 56 o 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>).