Incox® Axitinib 1 mg Axitinib 5 mg



Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada INDUSTRIA ARGENTINA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de Incoxº 1 mg contiene: Axitinib 1 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarme losa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (CI 16035) colorante amarillo tartrazina (Cl 19140), colorante azul índigo carmín (Cl 73015).

Cada comprimido de Incox®5 mg contiene: Axitinib 5 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (Cl 16035), colorante amarillo tartrazina (Cl 19140), colorante azul índigo carmín (Cl 73015).

Este medicamento es Libre de Gluten, Contiene Lactosa

Este medicamento contiene Tartrazina como colorante

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteinguinasa.

CÓDIGO ATC: LO1XE17

INDICACIONES

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR avanzado) tras el fallo de un tratamiento sistémico previo

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismos de acción: Axitinib es un inhibidor potente y selectivo de la tirosin quinasa de los receptores del factor de crecimien del endotelio vascular VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están relacionados con la angiogénesis patológica en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib inhibe de forma potente la proliferación y supervivencia de las células endoteliales regulada por VEGF. Axitinib inhibió in vivo la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura del tumor de xenoinjertos que expresaban el receptor, produciendo retraso en el crecimiento tumoral, regresión e inhibición de metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.

Efecto sobre el intervalo QTc: 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, en un estudio aleatorizado cruzado en 35 voluntarios sanos a los que se administró 5 mg de Axitinib durante 7 días, con y sin 400 mg de ketoconazol durante 7 días.

Eficacia clínica y seguridad: la seguridad y eficacia de Axitinib se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en fase 3. Se estudiaron 723 pacientes 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. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir Axitinib (N = 361) o sorafenib (N = 362). Un comité central independiente evaluó a ciegas la variable de eficacia primaria, supervivencia libre de progresión (PFS: Progression free survival).

Las variables de eficacia secundaria incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR: Objective response rate) y supervivencia global

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 (6,7 vs 4,7 meses, HR 0,67, p<0,0001). 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 (20,1 vs 19,2, HR 0,97, pns) o en los subgrupos según terapia previa.

Absorción: 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_{máx} 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 baia 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La media de C_{max} y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de Axitinib.

Distribución: 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 α1- glicoproteico. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida a 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.

Metabolismo y eliminación: Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2,

Después de la 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 12% de Axitinib se excretó inalterado en heces. 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

La actividad de los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido frente a VEGFR-2 es respectivamente 400 y 8.000 veces menor que

Poblaciones especiales

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 crea $tinina < 60 \ ml/min. \ Análisis \ farmacocinéticos \ han \ mostrado \ que \ el \ aclaramiento \ de \ Axitinib \ no \ se \ modifica \ en \ pacientes \ con$ insuficiencia renal, no siendo necesario un ajuste en la dosis.

Insuficiencia hepática: Estudios in vitro e in vivo indican que Axitinib se metaboliza principalmente a través del hígado. La exposición sistémica luego de una dosis única de Axitinib, comparado con pacientes con función hepática normal fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y superior (aproximadamente 2 veces) en pacientes con insuficiencia

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe usarse en esta población (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Personas de edad avanzada, raza y género: Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con cáncer avanzado (incluyendo carcinoma avanzado de células renales) y en voluntarios sanos indican que no se presentan diferencias clínicamente relevantes por edad, masa corporal, función renal, raza, género, genotipo UGT1A1o genotipo CYP2C19.

Población pediátrica: Axitinib no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Axitinib debe realizarlo un médico experimentado en el uso de guimioterapia

Posología

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

Axitinib está formulado para administración ora

Los comprimidos se administran por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos (ver FARMA-COCINÉTICA). Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua.

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 debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la siguiente dosis prescripta 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. La aparición de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis del

tratamiento con Axitinib (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). 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 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). 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 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir. indinavir. nefazodona, nelfinavir. ritonavir. saguinavir. telitromicina v voriconazol), se recomienda reducir la dosis de Axitinib a aproximadamente la mitad (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 PRECAUCIONES). 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 luego de que pasen 3 a 5 vidas medias de este. (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

comitante 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 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de in-

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 (rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e hipérico), podría ser necesario el 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 v/o una reducción de dosis del tratamiento con Axitinib. 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 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN)

Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): No se requiere ajuste de dosis

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis (ver FARMACOCINÉTICA). No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con Axitinib en pacientes con un aclaramiento de creatinina de < 15 ml/min, por lo cual se sugiere especial precaución.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). En pacientes con insuficiencia henática 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 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS Y FARMACOCINÉTICA)

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Axitinib en niños y adolescentes por debaio de 18 años de edad. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Axitinib o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación (ver COMPOSICIÓN).

ADVERTENCIAS

Antes del inicio y durante el tratamiento con Axitinib los eventos de seguridad que se describen a continuación deben ser monitoreados periódicamente

Insuficiencia cardíaca: en ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con CCR tratados con Axitinib se notificaron casos de insuficiencia cardíaca (como insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de evección e insuficiencia ventricular derecha) Se deben monitorizar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca de forma periódica a lo largo del tratamiento con Axitinib.

El tratamiento de estos acontecimientos de insuficiencia cardíaca pueden requerir la interrupcio reducción de la dosis del tratamiento con Avitinih (ver REACCIONES ADVERSAS) Hipertensión: la hipertensión arterial (tensión arterial sistólica > 150 mmHg o tensión arterial diastólica > 100 mmHg) se detectó muy frecuentemente durante los estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR (ver REACCIONES

En un estudio clínico controlado, se observaron casos de hipertensión arterial a partir del cuarto día del comienzo del tratamiento con Axitinib, y la mayoría de los casos se registraron dentro del primer mes de tratamiento. Por ello, la tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Axitinib. Si durante el control de los pacientes se detecta hipertensión arterial, es necesario indicar una terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos antihipertensivos, la dosis de Axitinib debe reducirse. Si los pacientes presentan hipertensión grave, se debe interrumpir Axitinib temporalmente y reiniciar a una dosis inferior una vez que el paciente se encuentre normotenso. Si se interrumpe Axitinib, a los pacientes que reciban medicamentos antihipertensivos igualmente se los debe monitorizar por la posibilidad de hipotensión arterial (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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

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 REACCIONES ADVERSAS)

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 havan sufrido un aconte

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

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.

Hemorragia: en estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos hemorrágicos (ver REACCIONES ADVERSAS). Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con evidencia de metástasis cerebrales no tratadas o con hemorragia gastrointestinal activa reciente, y por tanto, no debe ser utilizado en estos pacientes. Si alguna hemorragia requiere intervención médica, se ha de interrumpir temporalmente la dosis de Axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas: en estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal y fístulas (ver REACCIONES ADVERSAS)

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES): en estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos de PRES (ver REACCIONES ADVERSAS).

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

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 havan experimentado previamente PRES. Proteinuria: en estudios clínicos con Axitinib, se notificó proteinuria, incluyendo de severidad Grado 3 y 4 (ver REACCIONES AD-

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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Se dbe interrumpir el tratamiento con Axitinib si el paciente

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 REACCIONES ADVERSAS)

Se debe monitorizar la función tiroidea antes del inicio del tratamiento y de forma periódica a lo largo del tratamiento con Axi
Lactancia: se desconoce si Axitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Axitinib no debe tinib. El hipotiroidismo o el hipertiroidismo se deben tratar de acuerdo a la práctica médica habitual para mantener el estado

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 REACCIONES ADVERSAS, 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

Complicaciones en la cicatrización de heridas: no se han realizado estudios formales del efecto de Axitinib sobre la cicatrización

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.

Reacciones adversas relacionadas con el funcionamiento hepático: en un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas relacionadas con la función hepática. Las reacciones adversas de este tipo notificadas con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmática. 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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

Interacciones 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, v 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 Cmax 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, saguinavir 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 Axitinih (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN)

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 notentes de estos 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

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 concen traciones 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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 Axitinih tiene notencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la administración conjunta de Axitinih con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 (por

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 teranéuticas. Por tanto, no es de esperar que la administra ción conjunta de Axitinib aumente las concentraciones plasmáticas de digoxina o de otros sustratos de la P-glicoproteína, in vivo. Lactosa: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Carcinogénesis, mutagénesis y genotoxicidad

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 $\textit{vitro} \ un \ aumento \ significativo \ de \ polipio idia \ a \ concentraciones \\ \stackrel{>}{>} 0,22 \ \mu g/ml, y \ una \ elevación \\ \textit{in vivo} \ de \ eritrocitos \ micronucleares \\ \stackrel{>}{>} 0,22 \ \mu g/ml, y \ una \ elevación \\ \stackrel{>}{>} 0,22 \ \mu g/ml$ 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

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 aproximadamer te 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 humano. 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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad: teniendo en cuenta los datos preclínicos de seguridad, Axitinib tiene potencial para afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos

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. No se cuentan con estudios clínicos adecuados y bien controlados en pacientes embarazadas en tratamiento con Axitinib (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

No debe utilizarse Axitinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este me Dehe aconseiarse a las mujeres en edad fértil que eviten embarazarse mientras reciben Axitinib, se les debe recomendar utilizar

métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 semana tras finalizar el tratamiento. Las mujeres que se embarazan durante

Uso pediátrico: no se han llevado a cabo estudios sobre la seguridad y la eficacia de Axitinib en pacientes pediátrico:

En animales se observaron toxicidades en huesos y dientes de ratones y perros inmaduros que recibieron Axitinib oral dos veces al día durante 1 mes o más (los efectos óseos consistieron en engrosamiento de la placa de crecimiento y los dentales: anomalías de crecimiento en los incisivos (como caries dentales, maloclusiones y roturas o faltas dentarias). No se estudiaron otras toxicidades de importancia potencial para los pacientes pediátricos en animales jóvenes.

Uso en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)/ 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

No se requiere ajuste de dosis en base a la edad o raza del paciente (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACO-

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y maquinarias: la influencia de Axitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es menor. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos tales como mareos y/o fatiga durante el tratamiento con Axitinib.

Datos preclínicos de 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 po debajo del nivel de exposición esperada en humanos a la dosis de inicio recomendada en clínica (según niveles de AUC).

REACCCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de reacciones adversas se ordenan según la siguiente clasificación:

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (≥ 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.

En la siguiente tabla se presentan 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 FARMACODINAMIA)

- Las frecuencias de reacciones adversas se ordenan según la siguiente clasificación:
- Muv frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)
- Raras (>1/10.000 a <1/1 000) - Muv 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.

Sistema de clasificación Evergencia Reacciones Todos los Grado 3 h Grado 4 h

Reacciones adversas notificadas en estudios CCR en pacientes que recibieron Axitinib (N = 672)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversasa	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	Neutropenia	0,3	0,1	0
	Frecuentes	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	Muy Frecuentes	Cefalea	16,2	0,7	0
		Disgeusia	11,5	0	0
sistema nervioso	Frecuentes	Mareos	9,1	0,6	0
	Poco Frecuentes	Síndrome de encefalopatía pos- terior reversible e	0,3	0,1	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	3	0	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Acontecimientos de insuficiencia cardíaca 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
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Disnea	17,1	3,6	0,6
		Tos	20,4	0,6	0
		Disfonía d	32,7	0	0,1
	Frecuentes	Dolor bucofaríngeo	7,4	0	0
Trastornos gastrointortinalos	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
gastrointestinales		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 fisula ^{c,k}	1,9	0,9	0,3

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas a	Todos los grados b	Grado 3 b	Grado 4 b
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Sindrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)	32,1	7,6	0
		Erupción	14,3	0,1	0
		Sequedad en la piel	10,1	0,1	0
	Frecuentes	Prurito	6,0	0	0
		Eritema	3,7	0	0
		Alopecía	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
	Frecuentes	Mialgia	8,2	0,6	0,1
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuentes	Proteinuria I	21,1	4,8	0,1
	Frecuentes	Fallo renal ™	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 aminotransfersasa	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 causa-
- 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 cardíaca, insuficiencia cardíaca conqestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disminución de la fracción de evección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia ventricular derecha.
- g-Incluida la hipertensión acelerada, aumento de la tensión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva
- h- Incluido el tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presencia de hematuria, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntiva 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 baia, melenas, peteguias, 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 vugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión retinal venosa, trombosis retinal venosa, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis
- j- Incluido el infarto de miocardio agudo, embolia, infarto de miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico
- 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 esófago braquial y peritonitis.
- l- La proteinuria incluye los siguientes términos preferentes: proteínas en orina, presencia de proteína en orina y proteínuria m- Incluida la insuficiencia renal aguda.

Descrinción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos de insuficiencia cardíaca (ver ADVERTENCIAS)

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

Alteración tiroidea (ver PRECAUCIONES)

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 \geq 10 μ U/ml en pacientes que tenían la TSH en < 5 μ U/

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 ADVERTENCIAS)

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 v trombóticos venosos de grado 3 en el 0.9% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos v 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 ADVERTENCIAS)

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 v 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 PRECAUCIONES)

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 ADVERTENCIAS)

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 $\frac{1}{2}$ 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos gastrointes tinales 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 gastroin testinales 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.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Axitinib puede ocasionar un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, cequera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede haber hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de este síndrome. En pacientes con signos o síntomas de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, 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 experimen tado previamente este síndrome. (ver ADVERTENCIAS).

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: https://www.argentina.gob.ar/anmat/ farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos y/o al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

No existe ningún antídoto específico conocido para la sobredosis de Axitinib.

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de CCR avanzado, un paciente que recibió inadvertidamente una dosis de 20 mg dos veces al día durante 4 días experimentó mareo (grado 1).

En un estudio clínico para la búsqueda de dosis de Axitinib los sujetos que recibieron dosis de inicio de 10 mg dos veces al día o de 20 mg dos veces al día experimentaron como reacciones adversas hipertensión, convulsiones asociadas a hipertensión y hemoptisis mortal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: - HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel : 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar el medicamento.

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso, informe a su médico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

- 1. ¿Qué es Incox® y para qué se utiliza?
- 2. ¿Qué necesita saber antes de usar Incox®? 3. ¿Cómo utilizar Incox®?
- 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Incox®?
- 5 Conservación de Incox® 6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Incox® y para qué se utiliza?

Incoxº es un medicamento que contiene como principio activo Axitinib.

Es un fármaco antineoplásico (para tratar los tumores) que disminuve el suministro de sangre al tumor y reduce el crecimiento

Axitinib se encuentra indicado para el tratamiento de cáncer avanzado de riñón (carcinoma avanzado de células renales) cuando otros medicamentos no son capaces de frenar la progresión (el avance) de la enfermedad. Si tiene alguna duda sobre cómo actúa este medicamento o por qué le ha sido recetado, consulte a su médico

2. ¿Qué necesita saber antes de usar Incox®?

No debe tomar Incox®:

Si es alérgico a Axitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en COMPOSICIÓN). Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga cuidado especial con Incox® (PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS) Consulte a su médico antes de tomar Incox®

· Si tiene la tensión arterial alta.

Incoxº puede aumentar la tensión arterial. Es importante que controle su tensión arterial antes de empezar a tomar este me-

dicamento, y de forma periódica durante el tratamiento. Si tiene la tensión arterial alta (hipertensión), se le puede tratar con embolismo o trombosis. Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico si tiene síntomas tales medicamentos que reducen la tensión arterial. Su médico debe asegurarse de que tiene la tensión arterial controlada antes de iniciar el tratamiento con Incox[®], y durante el tratamiento con este medicamento.

· Si tiene problemas en la glándula tiroides.

Incoxº puede causar problemas en la glándula tiroides. Antes de iniciar el tratamiento con Incox® se debe controlar la función tiroidea y de manera periódica mientras lo está tomando. Si su glándula tiroidea no segrega suficiente hormona tiroidea, se le puede tratar con hormona tiroidea sustitutiva antes o durante el tratamiento con este medicamento

Si se encuentra cansado con mayor facilidad, tiene habitualmente más frío que otras personas o su voz se vuelve más grave mientras está tomando este medicamento debe contactarse con su médico.

• Si ha tenido algún problema reciente de coágulos sanguíneos en venas y arterias (tipos de vasos sanguíneos), incluyendo ictus, ataque al corazón, embolismo o trombosis.

Incox® • Si tiene problemas de sangrado.

Incoxº puede aumentar la posibilidad de sangrado. Consulte a su médico si tiene algún sangrado, escupe sangre o tiene esputos olentos mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento

• Si durante el tratamiento con este medicamento tiene un dolor intenso de estómago (abdominal) o un dolor de estómago que

Incoxº puede aumentar el riesgo de desarrollar una úlcera en el estómago o en el intestino o la formación de fístulas (tubo anormal como si fuera un conducto desde una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel). Consulte a su médico si tiene dolor abdominal intenso mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.

Si va a ser sometido a una operación o si tiene una herida sin cicatrizar.

Su médico deberá interrumpir **incox**® al menos 24 horas antes de la operación, ya que puede afectar a la cicatrización de la herida.

Su médico le indicará que reinicie el tratamiento con este medicamento luego de evaluar que la herida esté bien cicatrizada. Si durante el tratamiento con este medicamento tiene síntomas tales como dolor de cabeza, confusión, convulsiones (ataques epilépticos) o cambios en la visión con o sin tensión arterial alta.

Incox[®] puede producir un efecto adverso neurológico raro conocido como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible Si presenta alguno de los síntomas mencionados llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico ya que puede tratarse del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

• Si tiene problemas en el hígado.

Su médico le solicitará análisis de sangre para monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento con Incox® ya que este medicamento puede afectar su hígado.

Si durante el tratamiento con este medicamento tiene síntomas tales como cansancio excesivo, hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, dificultad para respirar o protrusión de las venas del cuello (venas muy marcadas).

Incoxº puede aumentar el riesgo de presentar acontecimientos de insuficiencia cardíaca. Su médico debe vigilar la aparición de signos o síntomas de acontecimientos de insuficiencia cardíaca de forma periódica a lo largo de todo el tratamiento con Axitinib.

Uso en niños y adolescentes

Incoxº no está recomendado en personas menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en niños ni en adolescentes Toma de Incox® con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden afectar a Incox®, o bien ser afectados por él, Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos sin receta médica, vitaminas y plantas medicinales. Los medicamentos que se incluyen en este prospecto pueden no ser los únicos que interaccionen con Incox®.

. Los medicamentos que se detallan a continuación pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con **Incox**'

- ketoconazol o itraconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos
- claritromicina, eritromicina o telitromicina, antibióticos utilizados para tratar las infecciones por bacterias:
- · atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saguinavir, utilizados para tratar las infecciones por VIH/SIDA; nefazodona, utilizada para el tratar la depresión.

Los medicamentos que se detallan a continuación pueden disminuir la eficacia de Incoxº

- rifampicina, rifabutina o rifapentina, utilizados para el tratamiento de tuberculosis (TB); dexametasona, un medicamento esteroideo indicado para el tratamiento de diversas enfermedades, algunas de ellas graves;
- fenitoína, carbamazepina o fenobarbital, antiepilépticos utilizados para evitar las convulsiones o los ataques epilépticos hierba de San Juan (Hypericum perforatum), una planta medicinal utilizada para tratar la depresión

No debe tomar estos medicamentos durante el tratamiento con Incox®. Si está tomando cualquiera de ellos, informe a su médico, farmacéutico o enfermero. Su médico puede cambiar la dosis de estos medicamentos, cambiar la dosis de Incoxº o cambiar

Incoxº puede aumentar los efectos adversos asociados a la teofilina, utilizada para el tratamiento del asma o de otras enfermedades pulmonares.

Toma de Incoxº con alimentos y bebidas

No tome este medicamento con pomelo o jugo de pomelo, va que puede hacer que aumenten los efectos adversos.

Embarazo v lactancia Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consul-

te a su médico antes de utilizar este medicamento Incoxº podría dañar al feto o al bebé lactante.

 No tome este medicamento durante el embarazo. Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico antes de tomarlo.

Durante el tratamiento con Incoxº y hasta 1 semana después de la última dosis de este medicamento, utilice un método anticonceptivo fiable para evitar el embarazo.

 Durante el tratamiento con Incoxº no debe dar el pecho. Si está dando el pecho, su médico le indicará si debe interrumpir la lactancia o bien interrumpir el tratamiento con Incox®

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta mareos y/o se siente cansado mientras se encuentra en tratamiento con Incox®, tenga especial cuidado cuando

Incox® contiene lactosa (azúcar de la leche)

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

aproximadamente

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es 5 mg dos veces al día. Posteriormente su médico puede aumentar o disminuir su dosis dependiendo de Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua, con o sin comida. Debe tomar las dosis de Incoxº cada 12 horas

Si toma más Incox® del que debe

Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247. HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160. Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532
- Si es posible, muestre a su médico o lleve consigo el envase o este prospecto Si olvidó tomar Incox

Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita mientras está tomando Incoxº Si vomita, no debe tomar una dosis adicional. Debe tomar la siguiente dosis prescripta a la hora habitual. Si interrumpe el tratamiento con Incox[®]

Si no es capaz de tomar este medicamento tal y como su médico se lo ha recetado, o cree que ya no necesita más, contacte inmediatamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Incox®?. Al igual que todos los medicamentos. Incoxº puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran

los tobillos, dificultad para respirar o protrusión de las venas del cuello.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Debe contactar inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves (ver ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Incox®?) • Eventos de insuficiencia cardíaca. Consulte a su médico si siente cansancio excesivo, hinchazón del abdomen, las piernas o

• Coágulos sanguíneos (trombos) en venas y arterias (tipos de vasos sanguíneos), incluyendo ictus, ataque al corazón, 506450-01 1-pm-e

como dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, falta de aliento, adormecimiento o debilidad

en un lado del cuerpo, problemas al hablar, dolor de cabeza, cambios en la visión o mareo. • Eventos de sangrado. Consulte a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas o problemas de sangrado grave durante el tratamiento con Incox*: heces de color negro como alquitrán, escupe sangre o tiene esputos sanquinolentos, o

cambios en su estado mental.

· Úlcera en el estómago o en el intestino o formación de fístulas (tubo anormal como si fuera un conducto desde una

cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel). Consulte a su médico si tiene dolor abdominal intenso. - Aumento grave de la tensión arterial (crisis hipertensiva). Consulte a su médico si tiene una tensión arterial muy alta, dolor

Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte a su médico si experimenta síntomas tales como dolor de cabeza.

de cabeza intenso o dolor de pecho grave.

Alteración cerebral reversible (síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible)

confusión, convulsiones (ataques epilépticos) o cambios en la visión con o sin tensión arterial. Otros efectos adversos con Incox® pueden incluir.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas Tensión arterial alta o aumentos de la tensión arterial.

· Diarrea, náuseas o vómitos, dolor de estómago, indigestión, irritación de la boca, lengua o garganta, estreñimiento.

· Falta de aliento, tos, ronquera. Falta de energía, sensación de debilidad o cansancio

Disminución de la actividad de la glándula tiroides (puede verse en análisis de sangre).

• Enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies (síndrome mano-pie), erupción en la piel. sequedad de la piel.

Dolor en las articulaciones, dolor en las manos o en los pies.

· Pérdida de apetito. · Proteínas en orina (puede verse en análisis de orina)

• Pérdida de peso.

Dolor de cabeza, alteración del gusto o pérdida del gusto.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

Deshidratación (pérdida de los fluidos del cuerpo).

• Falla renal

· Hipertiroidismo (puede verse en análisis de sangre). · Dolor de garganta o irritación de nariz y garganta

· Dolor muscular.

Sangrado por la nariz.

• Picor en la piel, enrojecimiento de la piel, pérdida de cabello. · Zumbidos/sonidos en los oídos (acúfenos)

 Disminución del recuento de alóbulos rojos (nuede verse en análisis de sanare) • Disminución del recuento de plaquetas (células sanguíneas que participan en la coagulación de la sangre) (puede verse en análisis de sangre).

Flatulencia (gases), hemorroides, sangrado en las encías, sangrado en el recto, sensación de ardor o escozor en la boca.

Presencia de glóbulos rojos en la orina (puede verse en análisis de orina).

• Cambios en los niveles de diferentes sustancias/enzimas en la sangre (puede verse en análisis de sangre)

 Aumento en el recuento de glóbulos rojos (puede verse en análisis de sangre). Hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, protrusión de las venas del cuello, cansancio excesivo, dificultad para respira (signos que ponen en evidencia eventos de insuficiencia cardíaca)

• Fístula (comunicación anormal en forma de conducto, que parte de una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a

la piel).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

Reducción del recuento de glóbulos blancos (puede verse en análisis de sangre).

Comunicación de efectos adversos Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adver-

sos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de Laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al 0800-333-3532. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de

este medicamento.

5. Conservación de Incox® Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje exterior original bien cerrado, al resquardo de la luz y del calor.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Incox®

El principio activo es Axitinib. Los comprimidos de Incoxº están disponibles en diferentes concentraciones:

Cada comprimido de Incox® 1 mg contiene: Axitinib 1 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (CI 16035),

colorante amarillo tartrazina (Cl 19140), colorante azul índigo carmín (Cl 73015). Cada comprimido de Incoxº 5 mg contiene: Axitinib 5 mg. Excipientes; celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (CI 16035),

colorante amarillo tartrazina (Cl 19140), colorante azul índigo carmín (Cl 73015). Este medicamento es Libre de Gluten, Contiene Lactosa

Presentaciones de Incox®

Incox® 1 mg: Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos. Incox® 5 mg: Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

Este medicamento contiene Tartrazina como colorante.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FIJERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL. ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA ACTUAL. NO LO

Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.039 Directora Técnica: Laura A. B. Hernández. Farmacéutica

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809. Los Polvorines, Pcia de Buenos Aires, Argentina Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com. Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pa-

Fecha de última revisión: Agosto/2019