



INLYTA[®]
(Axitinib)

Tabletas Recubiertas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

INLYTA 1 mg Tabletas recubiertas

INLYTA 5 mg Tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubiertas de INLYTA 1 mg y 5mg contiene: 1 mg y 5 mg de axitinib, respectivamente

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

Excipientes con efecto conocido:

INLYTA 1 mg tabletas recubiertas: cada tableta recubierta contiene 33.6 mg de lactosa monohidrato

INLYTA 5 mg tabletas recubiertas: cada tableta recubierta contiene 58.8 mg de lactosa monohidrato

3. VIA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACEUTICA

Tabletas recubiertas

5. INDICACIONES Y USO

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

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Dosis recomendada

La dosis oral inicial recomendada de INLYTA es de 5 mg dos veces al día. Administre dosis de INLYTA aproximadamente cada 12 horas, con o sin alimentos [*ver Farmacología Clínica (13.3)*]. INLYTA debe tragarse entero con un vaso de agua.

Si el paciente vomita o pierde una dosis, no se debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita debe tomarse a la hora habitual.

6.2 Directrices de modificación de la dosis

Se recomienda un aumento o reducción de la dosis basado en la seguridad y la tolerabilidad individual.

En el transcurso del tratamiento, los pacientes que toleran INLYTA por lo menos durante dos semanas consecutivas, sin reacciones adversas >Grado 2 (de acuerdo con los Criterios de Toxicidad Comunes para Reacciones Adversas [CTCAE]), son normotensos, y no estén recibiendo tratamiento antihipertensivo, pueden tener un incremento de su dosis. Cuando esté recomendado un aumento de la dosis de 5 mg dos veces al día, se puede aumentar la dosis de INLYTA a 7 mg dos veces al día, y aún más a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios.

En el transcurso del tratamiento, el manejo de algunas reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis del tratamiento con INLYTA [*ver Advertencias y Precauciones (8)*]. Si se requiere la reducción de la dosis de 5 mg dos veces al día, la dosis

recomendada es de 3 mg dos veces al día. Si se requiere una reducción adicional de la dosis, la dosis recomendada es de 2 mg dos veces al día.

Inhibidores potentes de CYP3A4/5: debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol). Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa que no tenga potencial de inhibición del CYP3A4/5 o bien sea mínimo. Aunque no se ha estudiado el ajuste de la dosis de INLYTA en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4/5, si un inhibidor potente de CYP3A4/5 debe ser administrado simultáneamente, se recomienda una disminución de la dosis de INLYTA aproximadamente a la mitad, ya que se pronostica que esta reducción de la dosis de axitinib ajustará el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática frente al tiempo al rango observado sin inhibidores. Las dosis siguientes pueden aumentar o disminuir según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se interrumpe la co-administración del inhibidor potente, se debe regresar a la dosis de INLYTA (después de 3 a 5 vidas medias del inhibidor) utilizada antes del inicio del inhibidor potente de CYP3A4/5 [ver *Interacciones Farmacológicas (9.1)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis inicial para la administración de INLYTA a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). En base a los datos farmacocinéticos, la dosis inicial de INLYTA se debe reducir aproximadamente a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática basal moderada (Child-Pugh clase B). Las dosis siguientes pueden aumentar o disminuir según la seguridad y tolerabilidad individual. No se ha estudiado INLYTA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) [vea *Advertencias y precauciones (8.12)*, *Uso en Poblaciones Específicas (11.5)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

7. CONTRAINDICACIONES

Ninguna

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Hipertensión y crisis hipertensa

En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informó hipertensión en 145/359 pacientes (40%) que recibieron INLYTA y 103/355 pacientes (29%) que recibieron sorafenib. Hipertensión de Grado 3/4 se observó en 56/359 pacientes (16%) que recibieron INLYTA y 39/355 pacientes (11%) que recibieron sorafenib. Se informó crisis hipertensa en 2/359 pacientes (<1%) que recibían INLYTA y ninguno de los pacientes que recibieron sorafenib. El tiempo de latencia media para la hipertensión (tensión arterial sistólica >150 mmHg o tensión arterial diastólica >100 mmHg) estuvo dentro del primer mes tras el comienzo del tratamiento con INLYTA y los incrementos en la tensión arterial fueron observados a los 4 días de la administración de INLYTA. La hipertensión fue controlada con tratamiento antihipertensivo estándar. La interrupción del tratamiento con INLYTA debido a la hipertensión ocurrió en 1/359 pacientes (<1%) que recibieron INLYTA y ninguno de los pacientes tratados con sorafenib [ver *Reacciones adversas (9.1)*].

La presión arterial debe ser bien controlada antes de iniciar el tratamiento con INLYTA. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar y tratar la hipertensión, según sea necesario con un tratamiento antihipertensivo estándar. En el caso de la hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos antihipertensivos, debe reducirse la dosis de INLYTA. Suspenda INLYTA si la hipertensión es severa y persistente a pesar del tratamiento antihipertensivo y la reducción de la dosis de INLYTA, y se debe considerar la suspensión si hay evidencia de una crisis hipertensiva. Si se interrumpe INLYTA, a los pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos se les debe monitorizar por hipotensión [vea *Dosis y Administración (6.2)*].

8.2 Eventos tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos, se han informado eventos tromboembólicos arteriales, incluso muertes. En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de pacientes con CCR, se registraron episodios tromboembólicos arteriales de Grado 3/4 en 4/359 pacientes (1%) que recibieron INLYTA y 4/355 pacientes (1%) que recibieron sorafenib. Se informó accidente cerebrovascular fatal en 1/359 pacientes

(<1%) que recibieron INLYTA y en ninguno de los pacientes tratados con sorafenib [vea *Reacciones Adversas (9.1)*].

En los ensayos clínicos con INLYTA, fueron informados eventos tromboembólicos arteriales (incluidos ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y oclusión de las arterias retinianas) en 17/715 pacientes (2%), con dos muertes secundarias a un accidente cerebrovascular.

Administre INLYTA con precaución en pacientes que están en riesgo de o que tienen historial de estos eventos. No se ha estudiado INLYTA en pacientes que tuvieron un evento tromboembólico arterial dentro de los 12 meses anteriores.

8.3 Eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos, se han informado eventos tromboembólicos venosos, incluso muertes. En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 11/359 pacientes (3%) que recibieron INLYTA y 2/355 pacientes (1%) que recibieron sorafenib. Fueron informados episodios tromboembólicos venosos de Grado 3/4 en 9/359 pacientes (3%) que recibieron INLYTA (incluidos embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión venosa de la retina y trombosis venosa de la retina) y 2/355 pacientes (1%) que recibieron sorafenib. Se informó embolia pulmonar mortal en 1/359 pacientes (<1%) que recibieron INLYTA y en ninguno de los pacientes que recibieron sorafenib. En los ensayos clínicos con INLYTA, se informaron eventos venosos tromboembólicos en 22/715 pacientes (3%), con dos muertes secundarias a embolia pulmonar.

Administre INLYTA con precaución en pacientes que están en riesgo de o que tienen historial de estos eventos. INLYTA no se ha estudiado en pacientes que tuvieron un evento tromboembólico venoso en los últimos 6 meses.

8.4 Hemorragia

En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos hemorrágicos en 58/359 pacientes (16%) que recibieron INLYTA y 64/355 pacientes (18%) que recibieron sorafenib. Se informaron eventos hemorrágicos de Grado 3/4 en 5/359 (1%) de los pacientes que recibieron INLYTA (incluido hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal inferior y melena) y 11/355 (3%) de los pacientes que recibieron sorafenib. Se informó hemorragia fatal en 1/359 pacientes (<1%) que recibieron INLYTA (hemorragia gástrica) y 3/355 (1%) que recibieron sorafenib.

INLYTA no ha sido estudiado en pacientes que tienen evidencia de metástasis cerebrales no tratadas o con hemorragia gastrointestinal activa reciente y no debe ser administrado en estos pacientes. Si alguna hemorragia requiere intervención médica, interrumpa temporalmente la dosis de INLYTA.

8.5 Insuficiencia cardíaca

En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó insuficiencia cardíaca en 6/359 pacientes (2%) que recibieron INLYTA y 3/355 pacientes (1%) que recibieron sorafenib. Se observó una insuficiencia cardíaca Grado 3/4 en 2/359 pacientes (1%) que recibieron INLYTA y 1/355 pacientes (<1%) que recibieron sorafenib. Se reportó insuficiencia cardíaca mortal en 2/359 pacientes (1%) que recibieron INLYTA y 1/355 pacientes (<1%) que recibieron sorafenib. Monitoree los signos o síntomas de insuficiencia cardíaca durante todo el tratamiento con INLYTA. El manejo de la insuficiencia cardíaca puede requerir que se interrumpa INLYTA permanentemente.

8.6 Perforación gastrointestinal y formación de fístula

En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó perforación gastrointestinal en 1/359 pacientes (<1%) que recibieron INLYTA y en ninguno de los pacientes que recibieron sorafenib. En los ensayos clínicos con INLYTA, se informó perforación gastrointestinal en 5/715 pacientes (1%), incluida una muerte. Además de los casos de perforación gastrointestinal, se informaron fístulas en 4/715 pacientes (1%).

Controle los síntomas de la perforación gastrointestinal o fistula periódicamente durante el tratamiento con INLYTA.

8.7 Disfunción tiroidea

En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informó hipotiroidismo en 69/359 pacientes (19%) que recibieron INLYTA y 29/355 pacientes (8%) que recibieron sorafenib. Se informó hipertiroidismo en 4/359 pacientes (1%) que recibieron INLYTA y 4/355 pacientes (1%) que recibieron sorafenib. En pacientes que tuvieron hormona estimulante de la tiroides (TSH) <5 µU/ml antes del tratamiento, se produjo un aumento de la TSH a ≥ 10 µU/mL en 79/245 pacientes (32%) que recibieron INLYTA y 25/232 pacientes (11%) que recibieron sorafenib [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

Monitoree la función tiroidea antes de iniciar, y periódicamente, el tratamiento con INLYTA. Trate el hipotiroidismo y el hipertiroidismo según la práctica médica habitual para mantener el estado eutiroideo.

8.8 Complicaciones en la cicatrización de heridas

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

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

8.9 Leucoencefalopatía posterior reversible

En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de pacientes con síndrome de CCR, se informó leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) en 1/359 pacientes (<1%) que recibieron INLYTA y en ninguno de los pacientes que recibieron sorafenib [ver *Reacciones Adversas (9.1)*]. Hubo dos informes adicionales de los PRES en otros ensayos clínicos con INLYTA.

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. Interrumpa INLYTA en pacientes que desarrollan PRES. Se desconoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con INLYTA en pacientes que han experimentado previamente PRES.

8.10 Proteinuria

En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de pacientes con CCR, se informó proteinuria en 39/359 pacientes (11%) que recibieron INLYTA y 26/355 pacientes (7%) que recibieron sorafenib. Se informó proteinuria de Grado 3 en 11/359 pacientes (3%) que recibieron INLYTA y 6/355 pacientes (2%) que recibieron sorafenib [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

Se recomienda monitorear la proteinuria antes de iniciar, y periódicamente, el tratamiento con INLYTA. Para los pacientes que desarrollen proteinuria de moderada a severa, reduzca la dosis o interrumpa temporalmente el tratamiento con INLYTA.

8.11 Elevación de las enzimas hepáticas

En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informó elevación de alanina aminotransferasa (ALT) de todos los grados en el 22% de los pacientes en ambos grupos, con eventos de Grado 3/4 en <1% de los pacientes en el grupo de INLYTA y el 2% de los pacientes en el grupo de sorafenib.

Monitoree ALT, aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina antes de iniciar, y periódicamente, el tratamiento con INLYTA.

8.12 Insuficiencia hepática

La exposición sistémica a axitinib fue superior en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) en comparación con sujetos con función hepática normal. Se recomienda una reducción de la dosis cuando se administre INLYTA a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B).

INLYTA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) [vea *Dosis y Administración* (6.2), *Uso en Poblaciones Específicas* (11.5) y *Farmacología Clínica* (13.3)].

8.13 Embarazo

Considerando su mecanismo de acción, INLYTA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan INLYTA. En el desarrollo de estudios de toxicidad en ratones, axitinib fue teratogénico, embriotóxico y fetotóxico en la exposición materna que fueron inferiores a la exposición humana en la dosis clínica recomendada.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de evitar quedar embarazadas mientras reciben INLYTA. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto [vea *Uso en Poblaciones Específicas* (11.1)].

9. REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, no pueden compararse directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Se ha evaluado la seguridad de INLYTA en 715 pacientes en estudios de monoterapia, que incluyeron 537 pacientes con CCR avanzado. Los datos descritos [vea *Reacciones Adversas* (9.1)] reflejan la exposición a INLYTA en 359 pacientes con CCR avanzado que participaron en un estudio clínico aleatorio frente a sorafenib.

Los riesgos siguientes, incluida la acción apropiada a tomar, se discuten en mayor detalle en otras secciones del inserto [ver *Advertencias y Precauciones* (8.1 hasta 8.13)]: hipertensión, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, hemorragia, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y formación de fistulas, disfunción tiroidea, complicaciones en la cicatrización de heridas, PRES, proteinuria, elevación de las enzimas hepáticas, deterioro hepático y desarrollo fetal.

9.1 Experiencia en ensayos clínicos

La duración media del tratamiento fue de 6,4 meses (rango 0,03 a 22,0) para los pacientes que recibieron INLYTA y 5,0 meses (rango 0,03 a 20,1) para los pacientes que recibieron sorafenib. Se produjeron modificaciones de la dosis o el retraso temporal del tratamiento debido a una reacción adversa en 199/359 pacientes (55%) que recibieron INLYTA y 220/355 pacientes (62%) que recibieron sorafenib. Se produjo una interrupción permanente debido a una reacción adversa en 34/359 pacientes (9%) que recibieron INLYTA y 46/355 pacientes (13%) que recibieron sorafenib.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (>20%), tras el tratamiento con INLYTA fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (manos y pies), pérdida de peso, vómitos, astenia y estreñimiento. La Tabla 1 recoge las reacciones adversas notificadas en ≥10% de los pacientes que recibieron INLYTA o sorafenib.

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes que recibieron INLYTA o Sorafenib

Reacciones Adversas ^a	INLYTA		Sorafenib	
	(N = 359)		(N = 355)	
	Todos los grados ^b	Grado 3/4	Todos los grados ^b	Grado 3/4
	%	%	%	%
Diarrea	55	11	53	7
Hipertensión	40	16	29	11
Fatiga	39	11	32	5
Disminución del apetito	34	5	29	4
Náuseas	32	3	22	1
Disfonía	31	0	14	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	27	5	51	16

Pérdida de peso	25	2	21	1
Vómitos	24	3	17	1
Astenia	21	5	14	3
Estreñimiento	20	1	20	1
Hipotiroidismo	19	<1	8	0
Tos	15	1	17	1
Inflamación de la mucosa	15	1	12	1
Artralgia	15	2	11	1
Estomatitis	15	1	12	<1
Disnea	15	3	12	3
Dolor abdominal	14	2	11	1
Dolor de cabeza	14	1	11	0
Dolor en las extremidades	13	1	14	1
Erupción	13	<1	32	4
Proteinuria	11	3	7	2
Disgeusia	11	0	8	0
Piel seca	10	0	11	0
Dispepsia	10	0	2	0
Prurito	7	0	12	0
Alopecia	4	0	32	0
Eritema	2	0	10	<1

^a Los porcentajes son emergentes del tratamiento, eventos por toda causa

^b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 3.0

Las reacciones adversas seleccionadas (todos los grados) que se informaron en <10% de los pacientes tratados con INLYTA incluyeron mareos (9%), dolor abdominal superior (8%), mialgia (7%), deshidratación (6%), epistaxis (6%), anemia (4%), hemorroides (4%), hematuria (3%), tinnitus (3%), aumento de la lipasa (3%), glosodinia (3%), embolia pulmonar (2%), hemorragia rectal (2%), hemoptisis (2%), trombosis venosa profunda (1%), trombosis/oclusión retinal venosa (1%), policitemia (1%) y ataque isquémico transitorio (1%).

La Tabla 2 presenta las anomalías de laboratorio más comunes informadas en pacientes ≥10% que recibieron INLYTA o sorafenib.

Tabla 2. Anormalidades de laboratorio se producen en ≥10% de los pacientes que recibieron INLYTA o sorafenib

Anormalidad de laboratorio	N	INLYTA		N	Sorafenib	
		Todos los grados ^a	Grado 3/4		Todos los grados ^a	Grado 3/4
		%	%		%	%
Hematología						
Disminución de la hemoglobina	320	35	<1	316	52	4
Disminución de linfocitos (absoluto)	317	33	3	309	36	4
Disminución de plaquetas	312	15	<1	310	14	0
Disminución de glóbulos blancos	320	11	0	315	16	<1
Química						
Aumento de creatinina	336	55	0	318	41	<1
Bicarbonato disminuido	314	44	<1	291	43	0
Hipocalcemia	336	39	1	319	59	2
ALP aumentado	336	30	1	319	34	1
Hiper glucemia	336	28	2	319	23	2
Aumento de lipasa	338	27	5	319	46	15
Aumento de amilasa	338	25	2	319	33	2
Aumento de ALT	331	22	<1	313	22	2
Aumento de AST	331	20	<1	311	25	1
Hipernatremia	338	17	1	319	13	1

Hipoalbuminemia	337	15	<1	319	18	1
Hiperpotasemia	333	15	3	314	10	3
Hipoglucemia	336	11	<1	319	8	<1
Hiponatremia	338	13	4	319	11	2
Hipofosfatemia	336	13	2	318	49	16

^a Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 3.0
ALP: fosfatasa alcalina, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa

La selección de anormalidades de laboratorio (todos los grados) que se informaron en <10% de los pacientes tratados con INLYTA incluyeron el aumento de hemoglobina (por encima del límite superior normal) (9% para INLYTA en comparación con 1% de sorafenib) e hipercalcemia (6% para INLYTA en comparación con 2% para sorafenib).

10. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

10.1 Inhibidores del CYP3A4/5

La coadministración de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4/5, aumentó la exposición plasmática de axitinib en voluntarios sanos. Se debe evitar la administración conjunta de INLYTA con inhibidores potentes de CYP3A4/5. La toronja o jugo de toronja puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib y debe evitarse. Se recomienda la selección de medicación concomitante con un nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si un inhibidor potente de CYP3A4/5 debe ser coadministrado, debe reducirse la dosis de INLYTA [*ver Dosis y Administración (6.2) y Farmacología Clínica (13.3)*].

10.2 Inductores del CYP3A4/5

La administración conjunta de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4/5, reduce la exposición plasmática de axitinib en voluntarios sanos. Debe evitarse la administración conjunta de INLYTA con inductores potentes de CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital y hierba de San Juan). Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes con un nulo o mínimo potencial de inducción de CYP3A4/5 [*ver Dosis y Administración (6.2) y Farmacología Clínica (13.3)*]. Si es posible deben evitarse los inductores moderados del CYP3A4/5 (por ejemplo, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) que también pueden reducir la exposición al plasma de axitinib.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Categoría D del embarazo [*ver Advertencias y Precauciones (8.13)*].

No hay estudios adecuados y bien controlados con INLYTA en mujeres embarazadas. INLYTA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada en base a su mecanismo de acción. Axitinib fue teratogénico, embriotóxico y fetotóxico en ratones con exposiciones inferiores a la exposición humana a la dosis inicial recomendada. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto.

Axitinib oral administrado dos veces al día a ratones hembras antes del apareamiento y durante la primera semana de embarazo provocó un aumento en la pérdida post-implantación en todas las dosis probadas (≥ 15 mg/kg/dosis, aproximadamente 10 veces la exposición sistémica (AUC) en pacientes a la dosis de inicio recomendada). En un estudio de toxicidad del desarrollo embrionario, las ratonas embarazadas recibieron dosis orales de 0,15, 0,5 y 1,5 mg/kg/dosis dos veces al día de axitinib durante el período de organogénesis. Las toxicidades embriofetales observadas en ausencia de toxicidad materna incluyeron malformación (paladar hendido) a 1,5 mg/kg/dosis (aproximadamente 0,5 veces el AUC en pacientes con la dosis inicial recomendada) y la variación en la osificación esquelética a $\geq 0,5$ mg/kg/dosis (aproximadamente 0,15 veces el AUC en pacientes con la dosis inicial recomendada).

11.2 Madres en lactancia

No se sabe si axitinib se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes con INLYTA, se debe decidir si se suspende la lactancia o se suspende el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

11.3 Uso pediátrico

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de INLYTA en pacientes pediátricos.

Se observó toxicidad en los huesos y los dientes en ratones y perros inmaduros administrados con axitinib por vía oral dos veces al día durante 1 mes o más. Los efectos en los huesos consisten en placas de crecimiento engrosadas en ratones y perros a ≥ 15 mg/kg/dosis (aproximadamente 6 y 15 veces, respectivamente, la exposición sistémica (AUC) en pacientes a la dosis inicial recomendada). Se observaron anomalías en el crecimiento de los dientes incisivos (incluidos caries dentales, mal oclusiones y dientes rotos y/o faltantes) en ratones administrados con axitinib por vía oral dos veces al día en ≥ 5 mg/kg/dosis (aproximadamente 1,5 veces el AUC en pacientes a la dosis inicial recomendada). No se han evaluado otras toxicidades de interés potencial para los pacientes pediátricos en animales inmaduros.

11.4 Uso geriátrico

En un estudio clínico controlado con INLYTA para el tratamiento de pacientes con CCR, 123/359 pacientes (34%) tratados con INLYTA eran ≥ 65 años de edad. A pesar de que no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores de esa edad, no se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia de INLYTA entre los pacientes de ≥ 65 años de edad y menores.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada [ver *Dosis y Administración (6.2)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

11.5 Insuficiencia hepática

En un ensayo dedicado a la insuficiencia hepática, en comparación con sujetos con función hepática normal, la exposición sistémica después de una dosis única de INLYTA fue similar en sujetos con insuficiencia hepática leve basal (Child-Pugh clase A) y superior en los sujetos con insuficiencia hepática basal moderada (Child -Pugh clase B).

No es necesario ajustar la dosis inicial para la administración de INLYTA a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Se recomienda una reducción de la dosis inicial cuando se administra INLYTA a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) [ver *Dosis y Administración (6.2)*, *Advertencias y Precauciones (8.12)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

No se ha estudiado INLYTA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

11.6 Insuficiencia Renal

No se ha llevado a cabo ningún ensayo dedicado a la insuficiencia renal para axitinib. En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observó diferencia significativa en el aclaramiento de axitinib en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal leve a grave ($15 \text{ ml/min} \leq$ aclaramiento de creatinina [CLcr] $< 89 \text{ ml/min}$) [ver *Farmacología Clínica (13.3)*]. No es necesario ajustar la dosis inicial para los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal leve a severa. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr $< 15 \text{ ml/min}$).

12. SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de INLYTA.

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

En un estudio clínico de búsqueda de dosis con INLYTA, los pacientes que recibieron dosis de inicio de 10 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día experimentaron reacciones adversas que incluían hipertensión, convulsiones asociadas con la hipertensión y hemoptisis mortal.

En casos de sospecha de sobredosis, INLYTA debe suspenderse y deben instaurarse cuidados de apoyo.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de acción

Axitinib es un potente inhibidor de los receptores de la tirosina quinasa del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 a concentraciones plasmáticas clínicas. Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, el crecimiento del tumor y la progresión del cáncer. La proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF fueron inhibidas por axitinib *in vitro* y en modelos de ratón. Axitinib ha demostrado inhibir el crecimiento del tumor y la fosforilación de VEGFR-2 en modelos de xenoinjerto de tumor en ratón.

13.2 Farmacodinamia

Se evaluó el efecto de una dosis oral única de INLYTA (5 mg) en ausencia y en presencia de 400 mg ketoconazol en el intervalo QTc en un estudio aleatorio, simple ciego, cruzado, de dos vías en 35 pacientes sanos. No hay grandes cambios en el intervalo QTc medio (es decir, >20 ms) desde que se detectó placebo hasta 3 horas después de la dosis. Sin embargo, no se pueden descartar pequeños aumentos en el intervalo QTc medio (es decir, <10 ms).

13.3 Farmacocinética

El análisis farmacocinético poblacional combina datos de 17 ensayos en sujetos sanos como en pacientes con cáncer. Un modelo de disposición de dos compartimentos con absorción de primer orden y retardo de tiempo describe adecuadamente el perfil concentración-tiempo de axitinib.

Absorción y Distribución: después de una administración oral única de una dosis de 5 mg, la mediana de T_{\max} varió de 2,5 a 4,1 horas. Sobre la base de la semivida plasmática, se espera el estado estacionario dentro de 2 a 3 días de dosificación. La dosificación de axitinib de 5 mg dos veces al día resultó en una acumulación aproximadamente 1,4 veces en comparación con la administración de una dosis única. En estado de equilibrio, axitinib presenta aproximadamente una farmacocinética lineal dentro del rango de dosis de 1 mg a 20 mg. La biodisponibilidad absoluta media de axitinib después de una dosis oral de 5 mg es del 58%.

En comparación con el ayuno durante la noche, la administración de INLYTA con una comida moderada en grasas dio lugar a una AUC 10% inferior y una comida rica en grasas, alta en calorías, resultó en una AUC 19% superior. INLYTA puede administrarse con o sin alimentos [ver *Dosis y Administración (6.1)*].

Axitinib tiene una alta unión (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas con unión preferencial a la albúmina y moderada unión a un ácido glicoproteico- α_1 . En los pacientes con CCR avanzado (n=20), a la dosis de 5 mg dos veces al día en el estado alimentado, la media geométrica (% CV) C_{\max} y AUC_{0-24} fueron 27,8 (79%) ng/ml y 265 (77%) ng.h/ml, respectivamente. La media geométrica (% CV) de aclaramiento y volumen de distribución aparente fueron 38 (80%) L/h y 160 (105%) l, respectivamente.

Metabolismo y Eliminación: La semivida plasmática de INLYTA oscila desde 2,5 hasta 6,1 horas. Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por el CYP3A4/5 y en menor medida por el CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1. Después de la administración oral de una dosis de 5 mg de axitinib radioactivo, aproximadamente el 41% de la radioactividad se recuperó en las heces y aproximadamente el 23% se recuperó en orina. El axitinib inalterado, que representa el 12% de la dosis, fue el componente principal identificado en heces. No se detectó axitinib inalterado en la orina, los metabolitos de ácido carboxílico y sulfóxido representaron la mayor parte de la radiactividad en la orina. En el plasma, el metabolito N-glucurónido representa el componente radioactivo predominante (50% de la radiactividad circulante) y axitinib inalterado y el metabolito sulfóxido, cada uno representaron aproximadamente el 20% de la radioactividad circulante.

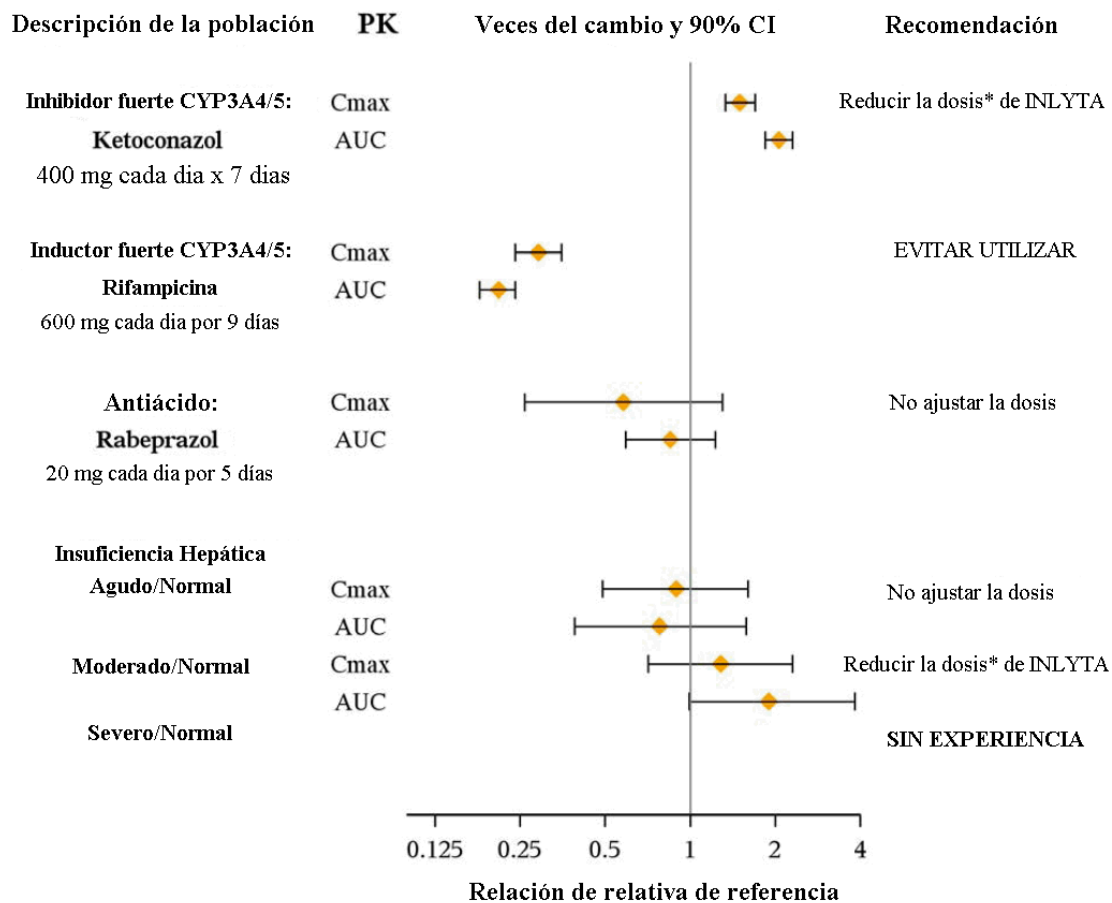
Los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido muestran aproximadamente ≥ 400 veces menos *potencia in vitro* contra VEGFR-2 en comparación con axitinib.

Interacciones con otros medicamentos

Efectos de otros medicamentos sobre INLYTA: el axitinib es metabolizado principalmente en el hígado por el CYP3A4/5. Además, la solubilidad acuosa de axitinib es dependiente del pH, con un pH más alto que resulta en una menor solubilidad. Los efectos de un inhibidor fuerte CYP3A4/5, un potente inductor del

CYP3A4/5, y un antiácido sobre la farmacocinética de axitinib se presentan en la Figura 1 [ver Dosis y Administración (6.2) e Interacciones Farmacológicas (10.1, 10.2)].

Figura 1. Impacto de los medicamentos administrados conjuntamente e Insuficiencia Hepática sobre la Farmacocinética de Axitinib



AUC: área bajo la curva; C_{máx}: concentración máxima. * Vea Dosis y Administración (6)

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

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

Axitinib es un inhibidor del transportador de eflujo de P-glicoproteína (*P-gp*) *in vitro*. Sin embargo, no se espera que INLYTA inhiba la *P-gp* a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Farmacocinética en poblaciones específicas

Uso pediátrico: INLYTA no se ha estudiado en pacientes <18 años de edad.

Deterioro hepático: los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de axitinib se presentan en la Figura 1 [ver Dosis y Administración (6.2), Advertencias y Precauciones (8.12) y Uso en Poblaciones Específicas (11.5)].

Deterioro renal: el análisis farmacocinético poblacional (según función renal preexistente) se llevó a cabo en 590 voluntarios sanos y pacientes, cinco de ellos con insuficiencia renal grave (15 mL/min ≤CLcr <29 mL/min), 64 con insuficiencia renal moderada (30 mL/min ≤CLcr <59 mL/min), y 139 con insuficiencia renal leve (60 mL/min ≤CLcr <89 mL/min). La insuficiencia renal leve a grave no tuvo efectos

significativos sobre la farmacocinética de axitinib. Están disponibles los datos de un solo paciente con enfermedad renal en etapa terminal [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*].

Otros factores intrínsecos: los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que no hay efectos clínicamente relevantes de la edad, género, raza, peso, superficie corporal, genotipo UGT1A1, o CYP2C19 sobre el aclaramiento de axitinib.

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con axitinib.

El axitinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación reversa bacteriana *in vitro* (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*. El axitinib fue genotóxico en el ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón *in vivo*.

INLYTA tiene el potencial de perjudicar la función reproductiva y la fertilidad en los seres humanos. En los estudios de toxicología de dosis repetidas, se observaron hallazgos en el tracto reproductivo masculino en los testículos/epidídimo (disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, disminución del número de células germinales, hipospermia o formas anormales del esperma, reducción de la densidad espermática y conteo) a ≥ 15 mg/kg/dosis administrada oralmente dos veces al día en ratones (aproximadamente 7 veces la exposición sistémica (AUC) en pacientes a la dosis inicial recomendada) y $\geq 1,5$ mg/kg/dosis administrada por vía oral dos veces al día en perros (aproximadamente 0,1 veces el AUC en pacientes a la dosis inicial recomendada). Los hallazgos en el tracto reproductivo femenino en ratones y perros incluyeron signos de madurez sexual retrasada, cuerpos lúteos reducidos o ausentes, pesos uterinos disminuidos y atrofia uterina a ≥ 5 mg/kg/dosis (aproximadamente 1,5 o 0,3 veces el AUC en los pacientes en el grupo recomendado de dosis inicial en comparación con ratones y perros, respectivamente). En un estudio de fertilidad en ratones, axitinib no afectó la tasa de apareamiento o fertilidad cuando se administró por vía oral dos veces al día a los machos en cualquier dosis ensayada hasta 50 mg/kg/dosis después de al menos 70 días de administración (aproximadamente 57 veces el AUC en pacientes en la dosis inicial recomendada). En ratones hembras, se observó una fertilidad reducida y una viabilidad embrionaria a todas las dosis ensayadas (≥ 15 mg/kg/dosis administradas oralmente dos veces al día) después de al menos 15 días de tratamiento con axitinib (aproximadamente 10 veces el AUC en pacientes a la dosis inicial recomendada).

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa de sodio, Estearato de magnesio, Opadry II Rojo 32K15441*, Agua purificada.

*Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa/Hipromelosa, Dióxido de titanio, Triacetin (triacetato de glicerol), Óxido de hierro rojo

15.2 Incompatibilidades

No procede.

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

15.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

15.5 Precauciones especiales de eliminación

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.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_01Agosto2014_v3