

**Hallazgos de toxicidad en animales inmaduros**

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

**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 debe utilizarse axitinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este medicamento.

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

**Fertilidad**

Considerando los hallazgos no clínicos, axitinib tiene potencial para afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos.

**Lactancia**

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

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.

**Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos, frecuencia y gravedad. Las frecuencias se definen como: muy 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), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La actual base de datos de seguridad de axitinib es demasiado pequeña para detectar reacciones adversas raras y muy raras. Las categorías se han asignado de acuerdo a las frecuencias absolutas de los datos de estudios clínicos agrupados. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas de una misma frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

***Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en estudios de CCR en pacientes que recibieron axitinib***

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, Trombocitopenia, Policitemia <sup>g</sup>	Neutropenia, Leucopenia	
Trastornos endócrinos	Hipotiroidismo <sup>f</sup>	Hipertiroidismo <sup>d</sup>		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	Deshidratación, hiperpotasemia, hipercalcemia		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea	Mareos	Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a</sup>	
Trastornos del oído y el laberinto		Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Acontecimientos de insuficiencia cardíaca <sup>c,d,f</sup>		
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>g</sup> , hemorragia <sup>e,d,h</sup>	Acontecimientos embólicos trombóticos venosos <sup>c,d,i</sup> <p>Acontecimientos embólicos trombóticos arteriales<sup>c,d,j</sup></p>	Aneurismas y disecciones arteriales <sup>d</sup>	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía, disnea <sup>e</sup> , tos	Dolor bucofaringeo		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, dispepsia	Dolor del abdomen superior, flatulencia, hemorroides, glosodinia, perforación gastrointestinal y fistula <sup>g,k</sup>	Pancreatitis, glosodinia	
Trastornos hepatoiliares		Hiperbilirrubinemia, colecistitis <sup>g</sup>		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), erupción, sequedad en la piel	Prurito, eritema, alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor en las extremidades	Mialgia		
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria <sup>l</sup>	Fallo renal <sup>l</sup>		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, inflamación de las mucosas, astenia <sup>l</sup>			
Exploraciones complementarias	Disminución del peso	Aumento de la lipasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la amilasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la creatinina, aumento de la hormona estimulante de tiroides		

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

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

*c. Ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".*

*d. Se notificaron casos mortales (Grado 5).*

*e. Incluida la leucoencefalopatía.*

*f. Incluida la insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonaria, disminución de la fracción de eyección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia ventricular derecha.*

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

*h. Incluida la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presencia de hematuria, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia por disfunción uterina, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hematocito disminuido, hematoma, hematuria, hemoglobina disminuida, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de una arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, mayor propensión a los cardenales, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal baja, melenas, petequias, hemorragia faríngea, tiempo prolongado de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento disminuido de hematíes, hemorragia renal, hemorragia de la esclerótica, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia en astilla, hemorragia subaracnoidea, hemorragia de la lengua, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.*

*i. Incluido el síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión retinal venosa, trombosis retinal venosa, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa en extremidades.*

*j. Incluido el infarto de miocardio agudo, embolia, infarto de miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.*

*k. La perforación gastrointestinal y la fistula incluyen los siguientes términos preferentes: absceso abdominal, absceso anal, fistula anal, fistula, goteo de anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación de intestino grueso, fistula esófago braquial y peritonitis.*

*l. La proteinuria incluye los siguientes términos preferentes: proteínas en orina, presencia de proteína en orina y proteinuria.*

*m. Incluida la insuficiencia renal aguda.*

*n. Colecistitis incluye colecistitis aguda, colecistitis, colecistitis infecciosa.*

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de axitinib.

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

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

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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

**PRESENTACIÓN**

IDARRUX<sup>®</sup> 1 mg

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

IDARRUX<sup>®</sup> 5 mg

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.531

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaboración y acondicionamiento primario en:
Laboratorio DONATO, ZURLO & Cia SRL
Virgilio N° 844/56, CABA.

Acondicionamiento secundario en:
Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

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

Fecha de la última revisión: 03/09/2021



**IDARRUX<sup>®</sup>**  
**AXITINIB 1 mg y 5 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de IDARRUX<sup>®</sup> 1 mg contiene:**

Axitinib.....1,00 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina (Tipo 102) 63,25 mg, Lactosa monohidrato 32,00 mg, Croscarmelosa sódica 3,00 mg, Estearato de magnesio 0,75 mg, Hipromelosa 2910/5\* 1,296 mg, Polietilenglicol 8000\* 0,354 mg, Talco\* 1,572 mg, Dióxido de titanio\* 0,066 mg, Lactosa monohidrato micronizada\* 0,652 mg, Óxido de hierro rojo (Cl 77491)\* 0,060 mg.
\* Se refiere a los componentes del Opadry II rojo.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de IDARRUX<sup>®</sup> 5 mg contiene:**

Axitinib.....5,00 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina (Tipo 102) 316,25 mg, Lactosa monohidrato 160,00 mg, Croscarmelosa sódica 15,00 mg, Estearato de magnesio 3,75 mg, Hipromelosa 2910/5\* 6,48 mg, Polietilenglicol 8000\* 1,77 mg, Talco\* 7,86 mg, Dióxido de titanio\* 0,33 mg, Lactosa monohidrato micronizada\* 3,26 mg, Óxido de hierro rojo (Cl 77491)\* 0,30 mg.
\* Se refiere a los componentes del Opadry II rojo

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

IDARRUX<sup>®</sup> es un agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE17

**INDICACIONES**

IDARRUX<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de Células Renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Mecanismo de acción**

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

**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

**Efectos sobre el intervalo Qtc**

En un estudio aleatorizado, cruzado y de 2 brazos, se administró a sujetos sanos una dosis oral única de axitinib (5 mg) en ausencia y en presencia de 400 mg de ketoconazol durante 7 días. Los resultados de este estudio indicaron que la exposición plasmática de axitinib, de hasta el doble de los niveles terapéuticos esperados tras una dosis de 5 mg, no dio lugar a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT.

**FARMACOCINÉTICA**

Tras la administración oral de los comprimidos de axitinib, la media de la biodisponibilidad absoluta es del 58% en comparación con la administración intravenosa. La semivida plasmática de axitinib se encuentra en el rango de 2,5 a 6,1 horas. La administración de axitinib 5 mg dos veces al día dio lugar a menos del doble de acumulación comparado con la administración de una dosis única. Considerando la corta semivida de axitinib, se estima que el estado estacionario se alcanza de los 2 a los 3 días tras la dosis inicial.

**Absorción y distribución**

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

La media de C<sub>max</sub> y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de axitinib. La unión *in vitro* de axitinib a proteínas plasmáticas humanas es > 99% con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido α1- glicoproteico. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida en pacientes con CCR avanzado, la media geométrica de la concentración plasmática máxima y del AUC 24h fueron 27,8 ng/ml y 265 ng.h/ml respectivamente. La media geométrica de aclaramiento oral y volumen aparente de distribución fueron 38 l/h y 160 l/h, respectivamente.

**Metabolismo y eliminación**

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

Después de una administración oral de una dosis de 5 mg de axitinib radioactivo, se recuperó un 30-60% de radioactividad en heces y un 23% en orina. El mayor componente encontrado en heces, contabilizado como 12% de la dosis, fue axitinib inalterado. No se detectó axitinib inalterado en orina; el ácido carboxílico y los metabolitos sulfóxidos representaron la mayoría de la radioactividad en orina. En

plasma, el metabolito N-glucurónido representa el componente radioactivo mayoritario (50% de la radioactividad circulante) contabilizando el axitinib inalterado y el metabolito sulfóxido un 20% cada uno de la radioactividad circulante.

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

**Poblaciones especiales**

***Pacientes de edad avanzada, sexo y raza***

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

**Población pediátrica**

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

**Insuficiencia renal**

No se ha detectado axitinib inalterado en orina.

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

**Insuficiencia hepática**

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

Comparado con pacientes con función hepática normal, la exposición sistémica tras una dosis única de axitinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y superior (aproximadamente 2 veces) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B).

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

**Interacciones medicamentosas**

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

**Inhibidores del CYP3A4/5**

Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días, duplicó la media del área bajo la curva (AUC) y aumentó en 1,5 veces la C<sub>max</sub> 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, atazana- vir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib.

**Inhibidores del CYP1A2 y CyPC219**

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

**Inductores del CYP3A4/5**

Rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 600 mg una vez al día durante 9 días, redujo la media delAUC al 79% y la C<sub>max</sub> al 71% de una dosis única de 5 mg de axitinib en volun- tarios sanos.

La administración conjunta de axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutin, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib.

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

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

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

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

Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también indican que axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5. Por tanto, no se espera que la administración conjunta de axitinib reduzca *in vivo* la con- centración 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 axiti- nib inhiba la P-glicoproteína a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Por tanto, no es de esperar

que la administración conjunta de axitinib aumente las concentraciones plasmáticas de digoxina o de otros sustratos de la P-glicoproteína, *in vivo*.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

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

**Ajustes de dosis**

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

Los pacientes que toleran la dosis de inicio de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > Grado 2 (es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] versión 3.0) durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mm Hg o que el pa- ciente 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 má- ximo de 10 mg dos veces al día.

El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis del tratamiento con axitinib. 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 de CYP3A4/5**

La administración conjunta de axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las con- centraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alter- nativo que no tenga potencial de inhibición del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de la dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomi- enda reducir la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debería reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). El control de algunas reac- ciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente del tratamiento con axitinib. 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.

**Uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4/5**

La administración conjunta de axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las con- centraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alter- nativo que no tenga potencial de inducción del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

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

**Poblaciones especiales**

***Pacientes de edad avanzada***

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de axitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

***Pacientes con insuficiencia renal***

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

***Pacientes con insuficiencia hepática***

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

***Población pediátrica***

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de axitinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

**Modo de administración**

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

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a axitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

**Acontecimientos de insuficiencia cardíaca**

En estudios clínicos con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimien- tos de insuficiencia cardíaca (como insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insufi- ciencia cardiiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección 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 los acontecimientos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con axitinib.

**Hipertensión**

En estudios clínicos con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó de forma muy fre- cuente hipertensión.

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

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con axitinib. Se debe moni- torizar a los pacientes en cuanto a la hipertensión y tratarlos tal y como sea necesario con una terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos anti-hipertensivos, la dosis de axitinib debe reducirse. En el caso de pacientes que desarrollen hiperten- sión grave, se ha de interrumpir axitinib temporalmente y reiniciar a una dosis inferior una vez que el pa- ciente está normo tenso. Si se interrumpe axitinib, a los pacientes que reciban medicamentos antihiper- tensivos se les debe monitorizar por la posible hipotensión.

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

**Alteración tiroidea**

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

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

**Acontecimientos embólicos y tromboembóticos arteriales**

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

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

**Acontecimientos embólicos y tromboembóticos venosos**

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y oclusión/trombosis retinal venosa). Axitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en riesgo de, o que tengan antecede- ntes de estos acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento embólico o trombótico venoso en los 6 meses anteriores.

**Elevación de la hemoglobina o del hematocrito**

Durante el tratamiento con axitinib puede haber un aumento en la hemoglobina o en el hematocrito, reflejo de un incremento en la masa de glóbulos rojos (ver policitemia). Un incremento en la masa de gló- bulos 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 hemo- globina o el hematocrito a niveles aceptables.

**Hemorragia**

En los estudios clínicos con axitinib se han notificado acontecimientos hemorrágicos.

No se ha estudiado en pacientes con muestras de metástasis cerebrales sin tratar o con he- morragia gastrointestinal activa reciente, y no debe utilizarse en esos pacientes. Si el sangrado requie- re intervención médica, interrumpir temporalmente la dosis de axitinib.

**Aneurisma y disecciones arteriales**

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

**Perforación gastrointestinal y formación de fistulas**

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal y fistulas. Se deben monitorizar de forma periódica los síntomas de perforación gastrointestinal o fistula a lo largo del tratamiento con axitinib.

**Complicaciones en la cicatrización de heridas**

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

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

**Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)**

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos de PRES.

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

**Proteinuria**

En estudios clínicos con axitinib, se notificó proteinuria, incluyendo de severidad Grado 3 y 4.

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. Se debe interrumpir el tratamiento con axitinib si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

**Reacciones adversas relacionadas con el hígado**

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas relacionadas con el hígado. Las reacciones adversas relacionadas con el hígado notificadas con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina 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 bili- rrubina (2,3 veces el LSN), considerados como hepatotoxicidad relacionada con el medicamento, fue- ron observados en 1 paciente que recibió axitinib a una dosis de inicio de 20 mg dos veces al día (4 ve- ces 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 su- perior 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).

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

**Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y raza**

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

**Lactosa**

Los comprimidos de IDARRUX® contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galac- tosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

**Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad**

Los principales hallazgos de toxicidad en ratones y perros tras dosis repetidas de hasta 9 meses fueron gastrointestinales, hematoyocelicos, reproductivos, esqueléticos y dentales, sin aparición de los mis- mos al nivel de dosis [NOAEL, *No Observed Adverse Effect Levels* (nivel de dosis en el que no apare- cen efectos adversos)] aproximadamente equivalente o por debajo del nivel de exposición esperada en humanos a la dosis de inicio recomendada en clínica (según niveles de AUC). No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con axitinib.

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

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 espermia, y reducción en el número y densidad del espermia. Estos hallazgos fueron ob- servados en ratones a niveles de exposición aproximadamente 12 veces superior a la exposición es- perada en humanos, y en perros a niveles de exposición por debajo de la exposición esperada en hu- manos. 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 expo- sición esperada en humanos.

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