



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AXITINIB

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Inhibidores de la proteína quinasa. Inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

Código ATC: L01EK01.

3.1. Farmacodinamia

El axitinib es un inhibidor potente y selectivo de la tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores participan en la angiogénesis patológica, el crecimiento tumoral y el cáncer de progresión metastásica. Se ha demostrado que axitinib inhibe fuertemente la proliferación celular endotelial mediada por el VEGF y su supervivencia. El axitinib inhibió *in vivo* la fosforilación del VEGFR-2 en la vasculatura tumoral de xenoinjertos que lo expresaban, retardó el crecimiento tumoral y favoreció la regresión y la inhibición de la metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.

3.2. Farmacocinética

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 $T_{\text{máx}}$ 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.

La media de $C_{\text{máx}}$ y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de axitinib. La unión *in vitro* de axitinib a proteínas plasmáticas humanas es > 99% con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido α 1-glicoproteico. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida en pacientes con carcinoma de células renales (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.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Biotransformación 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.

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 límite superior normal (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 en el 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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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, así como tampoco por factores como sexo, peso corporal y origen étnico.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

Polimorfismos genéticos

No se ha demostrado efectos clínicamente relevantes de la presencia de algunas variantes de los genes *UGT1A1* y *CYP2C19* en pacientes con cáncer avanzado (incluyendo CCR avanzado) y en voluntarios sanos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetida

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

Carcinogenicidad

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

Genotoxicidad

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

Toxicidad reproductiva

Los hallazgos relacionados con axitinib en los testículos y epidídimo incluyen disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, descenso en el número de células germinales, hipospermia o forma anormal del esperma, y reducción en el número y densidad del esperma. Estos hallazgos fueron observados en ratones a niveles de exposición aproximadamente 12 veces superior a la exposición esperada en humanos, y en perros a niveles de exposición por debajo de la exposición esperada en humanos. No hubo efecto en el apareamiento o fertilidad en ratones macho a niveles de exposición aproximadamente 57 veces la exposición esperada en humanos. Hallazgos en hembras incluyen señales de retraso en madurez sexual, reducción o ausencia de cuerpo lúteo, disminución de peso uterino y atrofia uterina a exposiciones aproximadamente equivalentes a la exposición esperada en humanos. Se observó una reducción en la fertilidad y en la viabilidad embrionaria en ratones hembra a todas las dosis evaluadas, con niveles de exposición a la dosis más baja de aproximadamente 10 veces la exposición esperada en humanos. La exposición de ratones preñados a axitinib mostró un aumento en la aparición de malformaciones de paladar hendido y variaciones esqueléticas, incluyendo retraso en la osificación a niveles de exposición por debajo de la exposición esperada en humanos. No se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo perinatal y postnatal.

Hallazgos de toxicidad en animales inmaduros

Se observó displasia ósea reversible en ratones y perros que recibieron axitinib al menos durante 1 mes a niveles de exposición aproximadamente seis veces mayor que la exposición esperada en humanos. Se observaron caries dentales parcialmente reversibles en ratones tratados durante más de 1 mes con niveles de exposición



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

similares a la exposición esperada en humanos. No se han evaluado en animales jóvenes otras toxicidades de interés potencial para pacientes pediátricos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis oral inicial: 5 mg cada 12 horas, durante 2 semanas.

En pacientes que no presenten reacciones adversas, se mantengan normotensos y no estén recibiendo medicamentos antihipertensivos, la dosis puede aumentarse a 7 mg cada 12 horas hasta un máximo de 10 mg cada 12 horas.

De acuerdo a la tolerancia del paciente, el tratamiento puede requerir la interrupción o la reducción temporal. En caso necesario, la dosis puede disminuirse a 2 - 3 mg cada 12 horas.

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

5.2. Dosis máxima

Adultos: 10 mg cada 12 horas.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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.

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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Axitinib no ha sido estudiado en este rango etario.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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

Si el paciente vomita u olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional.

La siguiente dosis prescrita debe tomarse en el momento habitual.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia, trombocitopenia, policitemia.

Poco frecuentes: Neutropenia, leucopenia.

Trastornos endocrinos

Muy frecuentes: Hipotiroidismo.

Frecuentes: Hipertiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Disminución del apetito

Frecuentes: Deshidratación, hiperpotasemia, hipercalcemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, disgeusia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Mareo.

Poco frecuentes: Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Acúfenos.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Acontecimientos de insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipertensión, hemorragia.

Frecuentes: Eventos embólicos y trombóticos venosos, eventos embólicos y trombóticos arteriales.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos, disnea, disfonía.

Frecuentes: Dolor bucofaríngeo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, vómito, náusea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, dispepsia.

Frecuentes: Dolor en el abdomen superior, flatulencia, hemorroides, glosodinia, perforación gastrointestinal y fístula.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie), erupción, sequedad en la piel.

Frecuentes: Prurito, eritema, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia, dolor en las extremidades.

Frecuentes: Mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Proteinuria.

Frecuentes: Fallo renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, astenia, inflamación de las mucosas.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Disminución en el peso.

Frecuentes: 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.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

La coadministración del axitinib con inhibidores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. También la toronja (pomelo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib.

Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición de CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inhibidor potente de CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de las dosis de axitinib.

Inductores fuertes de CYP3A4/5 concomitantes

La coadministración de axitinib con inductores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *hypericum perforatum* [conocido también como hierba de San Juan]) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib.

Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción de CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inductor potente de CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib.

Inhibidores de CYP1A2 y CYP2C19

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

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

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

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

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

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

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La presión arterial deberá estar bien controlada antes de iniciar el axitinib. Si hay hipertensión, los pacientes deberán recibir los tratamientos antihipertensivos habituales. En el caso de que la hipertensión persista a pesar de los medicamentos antihipertensivos, deberá reducirse la dosis de axitinib. En aquellos pacientes que presenten hipertensión grave, deberá interrumpirse.

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

Antes de iniciar la administración de axitinib y durante todo el tratamiento debe controlarse periódicamente la función tiroidea. Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo deberán tratarse de acuerdo con las prácticas médicas habituales para mantener el estado eutiroideo. El axitinib deberá usarse con precaución en los pacientes en riesgo o con antecedentes de este tipo de eventos.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

No se ha estudiado el axitinib en pacientes que hayan sufrido un evento tromboembólico arterial en los 12 meses anteriores.

Elevación de la hemoglobina o el hematocrito

Durante el tratamiento con axitinib, puede producirse aumento en la hemoglobina o el hematocrito que reflejan un aumento en la masa de eritrocitos, lo cual puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Debe controlarse la hemoglobina o el hematocrito antes de iniciar el tratamiento con axitinib y, periódicamente, durante el tratamiento. Si la hemoglobina o el hematocrito superan los valores normales, los pacientes deberán ser tratados de acuerdo con la práctica médica habitual para disminuir la hemoglobina o el hematocrito hasta un nivel aceptable.

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron eventos 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 antecedentes de estos eventos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento embólico o trombótico venoso en los 6 meses anteriores.

Se ha observado acontecimientos hemorrágicos con el uso de axitinib. El axitinib no se ha estudiado en pacientes con evidencia de metástasis cerebral no tratada o de hemorragias gastrointestinales activas recientes, y no se lo deberá administrar a esos pacientes. Si alguna hemorragia requiere intervención médica, debe interrumpirse temporalmente la dosis de axitinib.

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

No se han llevado a cabo estudios formales sobre el efecto del axitinib en la cicatrización de heridas. El tratamiento con axitinib, deberá interrumpirse al menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reanudar el tratamiento con axitinib después de la cirugía, deberá fundamentarse en el juicio clínico respecto de una cicatrización adecuada de la herida.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos de leucoencefalopatía posterior reversible. Esta entidad consiste en un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. Puede haber hipertensión de leve a grave.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

El diagnóstico de SLPR debe confirmarse con una resonancia magnética. En aquellos pacientes con signos o síntomas de síndrome, el axitinib deberá interrumpirse temporalmente o permanentemente. Se ignora cuál es la seguridad de reanudar el tratamiento con axitinib en aquellos pacientes que han sufrido previamente el SLPR.

Debe controlarse la proteinuria antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante el tratamiento. En aquellos pacientes que presenten proteinuria de moderada a grave, debe reducirse la dosis de axitinib o interrumpir el tratamiento temporalmente.

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

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

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.

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

8.5. 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 mareo y/o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

reacciones adversas que incluyeron hipertensión, convulsiones asociadas a hipertensión y hemoptisis mortal.

10.2. Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de axitinib. En caso de sospecha de sobredosis, axitinib debe suspenderse y deben instaurarse cuidados de apoyo.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Enero de 2023