



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-101998541-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-101998541-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ILNIDER / AXITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AXITINIB 1 mg – 5 mg; aprobado por Certificado N° 58.546.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ILNIDER / AXITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AXITINIB 1 mg – 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-68780368-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-68780432-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.546 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-101998541-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.07.25 17:05:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.25 17:06:03 -03:00

ILNIDER®
AXITINIB 1 mg y 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de ILNIDER® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

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

¿Qué es ILNIDER®?

ILNIDER® es un medicamento que contiene el principio activo Axitinib. Axitinib disminuye el suministro de sangre al tumor, y de esta manera reduce el crecimiento del cáncer.

¿Para qué se utiliza ILNIDER®?

Está indicado en el tratamiento del Cáncer Avanzado de Riñón (Carcinoma Avanzado de Células Renales) en adultos, cuando otros medicamentos (llamados sunitinib o citoquinas) no son capaces de frenar la progresión de la enfermedad.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa este medicamento o por qué le ha sido recetado, consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ILNIDER®?

No utilice ILNIDER®:

- Si es alérgico a Axitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver **Ítem 7**)

Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ILNIDER®:

- **Si tiene la tensión arterial alta.**

ILNIDER® puede aumentar la tensión arterial. Su médico debe asegurarse de que tiene la tensión arterial controlada antes de comenzar a tomar ILNIDER®, y de forma periódica durante el tratamiento con este medicamento. En caso de tener la tensión arterial alta (hipertensión), esta podrá ser tratada con medicamentos para tal fin que su médico le indicará.

- **Si tiene problemas en la glándula tiroides.**

ILNIDER[®] puede causar problemas en la glándula tiroides. Contacte con su médico si se cansa con mayor facilidad, si tiene más frío que otras personas o su voz se vuelve más grave mientras está tomando este medicamento. Antes del tratamiento con *ILNIDER*[®] se debe controlar la función tiroidea y de manera periódica mientras lo esté tomando. Si su glándula tiroidea no segrega suficiente hormona, el médico le podrá recetar hormona tiroidea sustitutiva antes o durante el tratamiento con este medicamento.

- **Si ha tenido algún problema reciente de coágulos sanguíneos en venas y arterias, incluyendo ictus, ataque al corazón, embolismo o trombosis.**

Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico si tiene síntomas tales como dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, falta de aire, adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas al hablar, dolor de cabeza, cambios en la visión o mareos mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.

- **Si tiene problemas de sangrado.**

ILNIDER[®] puede aumentar la posibilidad de sangrado. Consulte a su médico si tiene algún sangrado, escupe sangre o tiene expectoración sanguinolenta mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.

- **Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.**

- **Si durante el tratamiento con este medicamento tiene dolor de estómago (abdominal) intenso o que no desaparece.**

ILNIDER[®] puede aumentar el riesgo de desarrollar úlceras en el estómago o en el intestino o la formación de fístulas (conducto anormal que se forma entre un órgano y una cavidad corporal o a la piel). Consulte a su médico si tiene dolor abdominal intenso mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.

- **Si se va a someter a una operación o si tiene una herida sin cicatrizar.**

Su médico debe interrumpir *ILNIDER*[®] al menos 24 horas antes de la operación, ya que puede afectar la cicatrización de la herida. El tratamiento con este medicamento se debe reiniciar cuando la herida esté bien cicatrizada.

- **Si durante el tratamiento con este medicamento tiene síntomas tales como dolor de cabeza, confusión, convulsiones (ataques epilépticos) o cambios en la visión con o sin tensión arterial alta.**

Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico. Puede tratarse de un efecto adverso neurológico raro conocido como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

- **Si tiene problemas en el hígado.**

Su médico debe hacerle análisis de sangre para monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento con **ILNIDER®**.

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

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

Niños y adolescentes

ILNIDER® no está recomendado en personas menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en niños ni en adolescentes.

Uso de **ILNIDER® con otros medicamentos**

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

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con **ILNIDER®**:

- Ketoconazol o itraconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos;
- Claritromicina, eritromicina o telitromicina, antibióticos utilizados para tratar las infecciones por bacterias;
- Atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir, utilizados para tratar las infecciones por VIH/SIDA;
- Nefazodona, utilizada para el tratamiento de la depresión.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la eficacia de **ILNIDER®**:

- Rifampicina, rifabutin o rifapentina, utilizados para el tratamiento de la tuberculosis (TB);
- Dexametasona, un corticoide recetado para el tratamiento de diversas enfermedades, algunas de ellas graves;
- Fenitoína, carbamazepina o fenobarbital, antiepilépticos utilizados para evitar convulsiones o ataques epilépticos;
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una planta medicinal utilizada para tratar la depresión.

No debe tomar estos medicamentos durante el tratamiento con **ILNIDER®**. Si está tomando cualquiera de ellos, informe a su médico. Su médico puede cambiar la dosis de estos medicamentos, la de **ILNIDER®** o cambiar a otra medicación.

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

Uso de **ILNIDER®** con alimentos

Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

No tome **ILNIDER®** con pomelo o jugo de pomelo, ya que puede hacer que aumenten los efectos adversos.

Embarazo y lactancia

- **ILNIDER®** podría dañar al feto o al bebé lactante.
- No tome este medicamento durante el embarazo. Si está embarazada o cree que podría estarlo, consulte a su médico antes de tomarlo.
- Durante el tratamiento con **ILNIDER®** y hasta 1 semana después de la última dosis de este medicamento, utilice un método anticonceptivo fiable para evitar el embarazo.
- No amamante durante el tratamiento con **ILNIDER®**. Si está amamantando, su médico le indicará si debe interrumpir la lactancia o bien interrumpir el tratamiento con **ILNIDER®**.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta mareos y/o se siente cansado mientras se encuentra en tratamiento con **ILNIDER®**, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

ILNIDER® contiene lactosa

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

3. ¿Cómo utilizar **ILNIDER®**?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es 5 mg dos veces al día. Posteriormente su médico puede aumentar o disminuirla dependiendo de cómo tolere el tratamiento con **ILNIDER®**.

¿Cómo tomar **ILNIDER®**?

Trague los comprimidos enteros con un poco de agua, con o sin comida. Tome las dosis de **ILNIDER®** cada 12 horas aproximadamente.

Si toma más **ILNIDER®** del que debe

Si ha tomado más **ILNIDER®** del que debiera, contacte a su médico inmediatamente, usted puede necesitar atención médica. Lleve consigo el envase y esta guía.

Si olvidó tomar **ILNIDER®**

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

Si interrumpe el tratamiento con **ILNIDER®**

- Si no es capaz de tomar este medicamento tal y como su médico se lo ha recetado, o cree que ya no lo necesita más, contacte inmediatamente con su médico.
- Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **ILNIDER®**?

Al igual que todos los medicamentos puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos (ver **¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ILNIDER®?**):

Episodios de insuficiencia cardíaca: cansancio excesivo, hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, dificultad para respirar o protrusión de las venas del cuello.

Coágulos sanguíneos en venas y arterias: incluyendo ictus, ataque al corazón, embolismo o trombosis. Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico si tiene síntomas tales como dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, falta de aire, adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas al hablar, dolor de cabeza, cambios en la visión o mareo.

Sangrado: heces de color negro como alquitrán, vómita sangre o tiene expectoración sanguinolenta, o cambios en su estado mental.

Úlcera en el estómago o en el intestino o formación de fístulas (conducto anormal que se forma entre un órgano y una cavidad corporal o a la piel): Dolor abdominal intenso.

Aumento grave de la tensión arterial (crisis hipertensiva): tensión arterial muy alta, dolor de cabeza intenso o dolor de pecho grave.

Alteración cerebral reversible (síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible). Llame al servicio de urgencias de forma inmediata y contacte con su médico si experimenta: dolor de cabeza, confusión, convulsiones (ataques epilépticos) o cambios en la visión con o sin tensión arterial alta.

Otros efectos adversos con **ILNIDER®** pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Tensión arterial alta o aumentos de la tensión arterial.
- Diarrea, náuseas o vómitos, dolor de estómago, indigestión, irritación de la boca, lengua o garganta, estreñimiento.
- Falta de aire, tos, ronquera.
- Falta de energía, sensación de debilidad o cansancio.
- Baja actividad de la glándula tiroides (puede verse en los exámenes de sangre).
- Enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies (síndrome mano-pie), erupción en la piel, sequedad de la piel.
- Dolor en las articulaciones, dolor en las manos o en los pies.
- Pérdida de apetito.
- Proteínas en orina (puede verse en los exámenes de orina).
- Pérdida de peso.

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Deshidratación (pérdida de los fluidos del cuerpo).
- Falla renal.
- Flatulencia, hemorroides, sangrado en las encías, sangrado en el recto, sensación de ardor o escozor en la boca.
- Aumento de la actividad de la glándula tiroides (puede verse en los exámenes de sangre).
- Dolor de garganta o irritación de nariz y garganta.
- Dolor muscular.
- Sangrado por la nariz.
- Picazón en la piel, enrojecimiento de la piel, pérdida de cabello.
- Zumbidos/sonidos en los oídos (acúfenos).
- Disminución del recuento de glóbulos rojos (puede verse en los exámenes de sangre).
- Disminución del recuento de plaquetas (células que ayudan en la coagulación de la sangre) (puede verse en los exámenes de sangre).
- Presencia de glóbulos rojos en la orina (puede verse en los exámenes de orina).
- Cambios en los niveles de diferentes sustancias/enzimas en la sangre (puede verse en los exámenes de sangre).
- Aumento en el recuento de glóbulos rojos (puede verse en los exámenes de sangre).
- Hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, protrusión de las venas del cuello, cansancio excesivo, dificultad para respirar (signos de insuficiencia cardíaca).
- Fístula (conducto anormal que se forma entre un órgano y una cavidad corporal o a la piel)
- Mareos.
- Inflamación de la vesícula biliar

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Reducción del recuento de glóbulos blancos (puede verse en los exámenes de sangre).

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Aumento y debilitamiento o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

5. Sobredosificación con ILNIDER®

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 A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de ILNIDER®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura menor a 25°C.

7. Información adicional de ILNIDER®

Composición de ILNIDER®

- El principio activo es Axitinib.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

Presentación de ILNIDER®

ILNIDER®/ AXITINIB 1 mg: Envases conteniendo 56, 60 y 180 comprimidos recubiertos

ILNIDER®/ AXITINIB 5 mg: Envases conteniendo 56 y 60 comprimidos recubiertos

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)

www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°58.546

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-101998541- TUTEUR - inf pacientes - Certificado N58.546

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.06 19:27:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.06 19:27:15 -03:00

ILNIDER®
AXITINIB 1 mg y 5 mg
Comprimido recubierto

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ILNIDER® 1 mg** contiene: Axitinib 1mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de **ILNIDER® 5 mg** contiene: Axitinib 5mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE17

INDICACIONES

ILNIDER® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma avanzado de Células Renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **ILNIDER®** debe ser llevado a cabo por un médico con experiencia en el uso de terapias antitumorales.

Posología

La dosis de **ILNIDER®** recomendada es de 5 mg dos veces al día.

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

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

Ajustes de la dosis

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

Los pacientes que toleran la dosis de inicio de Axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas >Grado 2 (es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] versión 3,0) durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea >150/90 mmHg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. En consecuencia, utilizando el mismo criterio, los pacientes que toleran una dosis de Axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.

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

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

Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5

La coadministración de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inhibición del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de la dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe coadministrar un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de Axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debería reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente del tratamiento con Axitinib. Si se interrumpe la coadministración 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 del CYP3A4/5

La coadministración de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inductores potentes del CYP3A4/5, si se debe coadministrar un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un aumento gradual de la dosis de Axitinib. Se ha notificado que la máxima inducción con dosis altas de inductores potentes del CYP3A4/5 tiene lugar dentro de la primera semana de tratamiento con el inductor. Si la dosis de Axitinib se incrementa, se ha de monitorear estrechamente 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 coadministración 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 requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis. No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con Axitinib en pacientes con un clearance de creatinina < 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de **ILNIDER**[®] en niños y adolescentes por debajo de 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

ILNIDER[®] se administra por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de Axitinib se deben tragar enteros con un vaso de agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Se deben monitorear 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.

Episodios de insuficiencia cardíaca

En estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron episodios de insuficiencia cardíaca (como insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha).

Se deben monitorear los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca de forma periódica a lo largo del tratamiento con Axitinib. El tratamiento de la 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 hipertensión de forma muy frecuente.

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

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Axitinib. Se debe monitorear la tensión arterial de los pacientes y tratarlos, de ser necesario con una terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos antihipertensivos, la dosis de Axitinib debe reducirse. En el caso de pacientes que desarrollen hipertensión grave, se ha de interrumpir Axitinib temporalmente y reiniciar a una dosis inferior una vez que el paciente está normotenso. Si se interrumpe Axitinib, los pacientes que reciban medicamentos antihipertensivos deben ser monitoreados por el riesgo de hipotensión.

En caso de hipertensión arterial grave o persistente y síntomas que indiquen un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), deberá considerarse realizar una resonancia magnética cerebral (RM) diagnóstica.

Aneurisma y disecciones arteriales

El uso de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en pacientes con o sin hipertensión arterial puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento, debería considerarse cuidadosamente la seguridad en pacientes factores de riesgo como hipertensión arterial o aneurisma.

Alteración tiroidea

En estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó la ocurrencia de hipotiroidismo y, en menor extensión, de hipertiroidismo.

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

Eventos embólicos y trombóticos arteriales

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron eventos embólicos y trombóticos arteriales (incluyendo 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 antecedentes de estos acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un evento embólico o trombótico arterial en los 12 meses anteriores.

Eventos embólicos y trombóticos venosos

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 acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un evento 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. Un incremento en la masa de glóbulos rojos puede incrementar el riesgo de eventos embólicos y trombóticos.

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

Hemorragia

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos hemorrágicos.

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con evidencia de metástasis cerebrales no tratadas o con hemorragia gastrointestinal activa reciente, y por tanto, no debe ser utilizado en estos pacientes. Si alguna hemorragia requiere intervención médica, se ha de interrumpir temporalmente la dosis de Axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal y fístulas.

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

Complicaciones en la cicatrización de heridas

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

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron eventos de SLPR.

El SLPR 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.

En pacientes con signos o síntomas de SLPR, se debe 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 SLPR.

Proteinuria

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

Se recomienda monitorear 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 debe 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 hepáticas

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

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

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

Lactosa

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

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos con Axitinib, la exposición sistémica a Axitinib fue aproximadamente dos veces superior en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) comparada con sujetos con la función hepática normal. Se recomienda una reducción de dosis cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B).

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 o más. La mayoría 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 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Inhibidores del CYP3A4/5

Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días, duplicó la media del área bajo la curva (AUC) y aumentó en 1,5 veces la $C_{m\acute{a}x}$ de una dosis única oral de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que coadministrar un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib.

Inhibidores del CYP1A2 y CYP2C19

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

Inductores del CYP3A4/5

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

La coadministración de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que coadministrar 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 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 coadministración de Axitinib con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 (por ej. teofilina).

Los estudios *in vitro* también indican que Axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la coadministración 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 coadministración de Axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5 coadministrados.

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 coadministración de Axitinib aumente las concentraciones plasmáticas de digoxina o de otros sustratos de la P-glicoproteína, *in vivo*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

Se desconoce si Axitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Axitinib no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetida

Los principales hallazgos de toxicidad en ratones y perros tras dosis repetidas de hasta 9 meses fueron gastrointestinales, hematopoyéticos, reproductivos, esqueléticos y dentales, sin aparición de los mismos al nivel de dosis [NDSEA, nivel de dosis sin 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 (NDSE) de

69 veces superior a la exposición esperada en humanos. Los hallazgos de genotoxicidad no se consideran clínicamente relevantes a los niveles de exposición observados en humanos.

Toxicidad reproductiva

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

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

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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los siguientes riesgos, incluyendo las acciones adecuadas que se deben emprender, se contemplan con mayor detalle en **ADVERTENCIAS**: episodios de insuficiencia cardíaca, hipertensión, alteración tiroidea, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o del hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístulas, complicaciones en la cicatrización de heridas, SLPR, proteinuria reacciones adversas hepáticas.

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

Listado tabulado de las reacciones adversas

La **Tabla 1** presenta las reacciones adversas notificadas en un conjunto de datos agrupados de 672 pacientes a los que se administró Axitinib en estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con CCR.

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

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los Grados ^b %	Grado 3 ^b %	Grado 4 ^b %
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenia	1,6	0,1	0
		Policitemia ^c	1,5	0,1	0
	Poco frecuentes	Neutropenia	0,3	0,1	0
		Leucopenia	0,4	0	0
Trastornos endócrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^c	24,6	0,3	0
	Frecuentes	Hipertiroidismo ^c	1,6	0,1	0,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	39,0	3,6	0,3
	Frecuentes	Deshidratación	6,7	3,1	0,3
		Hiperpotasemia	2,7	1,2	0,1
		Hipercalcemia	2,2	0,1	0,3
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16,2	0,7	0
		Disgeusia	11,5	0	0
	Frecuentes	Mareos	9,1	0,6	0
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^e	0,3	0,1	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	3,1	0	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Episodios de insuficiencia cardíaca ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemorragia ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Frecuentes	Eventos embólicos y trombóticos venosos ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3

	Frecuencia desconocida	Aneurismas y disecciones arteriales ^d	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea ^d	17,1	3,6	0,6
		Tos	20,4	0,6	0
		Disfonía	32,7	0	0,1
	Frecuentes	Dolor bucofaríngeo	7,4	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	55,4	10,1	0,1
		Vómitos	23,7	2,7	0,1
		Náuseas	33,0	2,2	0,1
		Dolor abdominal	14,7	2,5	0,3
		Estreñimiento	20,2	1,0	0
		Estomatitis	15,5	1,8	0
		Dispepsia	11,2	0,1	0
	Frecuentes	Dolor en el abdomen superior	9,4	0,9	0
		Flatulencia	4,5	0	0
		Hemorroides	3,3	0	0
		Glosodinia	2,8	0	0
Perforación gastrointestinal y fístula ^{c,k}		1,9	0,9	0,3	
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
		Colecistitis ⁿ	1,0	0,6	0,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)	32,1	7,6	0
		Erupción	14,3	0,1	0
		Sequedad en la piel	10,1	0,1	0
	Frecuentes	Prurito	6,0	0	0
		Eritema	3,7	0	0
		Alopecia	5,7	0	0
Trastornos	Muy frecuentes	Artralgia	17,7	1,9	0,3

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades	14,1	1,0	0,3
	Frecuentes	Mialgia	8,2	0,6	0,1
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria ⁱ	21,1	4,8	0,1
	Frecuentes	Fallo renal ^m	1,6	0,9	0,1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^d	13,8	2,8	0,3
		Inflamación de las mucosas	13,7	1,0	0
Exploraciones Complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso	32,7	4,9	0
	Frecuentes	Aumento de la lipasa	3,7	0,7	0,7
		Aumento de la alanina aminotransferasa	6,5	1,2	0
		Aumento de la amilasa	3,4	0,6	0,4
		Aumento de la aspartato aminotransferasa	6,1	1,0	0
		Aumento de la fosfatasa alcalina	4,8	0,3	0
		Aumento de la creatinina	5,7	0,4	0
		Aumento de la hormona estimulante de tiroides	7,9	0	0

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

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

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

^d Se notificaron casos mortales (Grado 5).

^e Incluida la leucoencefalopatía.

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

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

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

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

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

^k La perforación gastrointestinal y la fístula incluyen los siguientes términos preferentes: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, goteo de anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación de intestino grueso, fístula esofagobronquial y peritonitis.

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

^m Incluida la insuficiencia renal aguda.

ⁿ Colecistitis incluye colecistitis aguda, colecistitis, colecistitis infecciosa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Episodios de insuficiencia cardíaca

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

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

Alteración tiroidea

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

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

Eventos embólicos y trombóticos venosos

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

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

Eventos embólicos y trombóticos arteriales

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales en el 4,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo infarto de miocardio (1,4%), ataque isquémico transitorio (0,8%) y accidente cerebrovascular (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales de grado 3/4 en el 3,3% de pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron un infarto de miocardio

agudo mortal y un accidente cerebrovascular mortal en un paciente cada uno (0,3%). En los estudios en monoterapia con Axitinib (N = 850), se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 5,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

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

Policitemia

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

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

Hemorragia

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

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

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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.

Efecto sobre el intervalo QTc

En un estudio aleatorizado, cruzado y de 2 brazos, se administró a 35 sujetos sanos una dosis oral única de Axitinib (5 mg) en ausencia y en presencia de 400 mg de ketoconazol durante 7 días. Los resultados de este estudio indicaron que la exposición plasmática de Axitinib, de hasta el doble de los niveles terapéuticos esperados tras una dosis de 5 mg, no dio lugar a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Axitinib en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en Fase III. Los pacientes (N = 723) con CCR avanzado cuya enfermedad había progresado durante o después del tratamiento con una terapia sistémica previa, incluyendo regímenes que contenían sunitinib, bevacizumab, temsirolimus, o citoquinas, fueron aleatorizados (1:1) para recibir Axitinib (N=361) o sorafenib (N = 362). La variable de eficacia primaria, supervivencia libre de progresión (SLP), fue evaluada utilizando una revisión central independiente y ciega. Las variables de eficacia secundaria incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y supervivencia global (SG).

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

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

Tabla 2. Resultados de eficacia

Variable de eficacia/ Población de estudio	Axitinib	Sorafenib	RR (95% IC)	p-valor
Población por intención de tratar (ITT) global	N = 361	N = 362		
Mediana, SLP ^{a,b} en meses (95%IC)	6,8 (6,4;8,3)	4,7 (4,6;6,3)	0,67 (0,56;0,81)	< 0,0001 ^c
Mediana SG ^d en meses (95%IC)	20,1 (16,7;23,4)	19,2 (17,5;22,3)	0,97 (0,80;1,17)	NS
TRO ^{b,e} % (95%IC)	19,4 (15,4;23,9)	9,4 (6,6;12,9)	2,06 ^f (1,41;3,00)	0,0001 ^g
Tratamiento previo con sunitinib	N = 194	N = 195		

Mediana, SLP ^{a,b} en meses (95%IC)	4,8 (4,5;6,5)	3,4 (2,8;4,7)	0,74 (0,58;0,94)	0,0063 ^h
Mediana SG ^d en meses (95%IC)	15,2 (12,8;18,3)	16,5 (13,7;19,2)	1,00 (0,78;1,27)	NS
TRO ^{b,e} %(95%IC)	11,3 (7,2;16,7)	7,7 (4,4;12,4)	1,48 ^f (0,79;2,75)	NS
Tratamiento previo con citoquinas	N = 126	N = 125		
Mediana, SLP ^{a,b} en meses (95%IC)	12,0 (10,1;13,9)	6,6 (6,4;8,3)	0,52 (0,38;0,72)	<0,0001 ^h
Mediana SG ^d en meses (95%IC)	29,4 (24,5;NE)	27,8 (23,1;34,5)	0,81 (0,56;1,19)	NS
TRO ^{b,e} %(95%IC)	32,5 (24,5;41,5)	13,6 (8,1;20,9)	2,39 ^f (1,43;3,99)	0,0002 ⁱ

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

^a Tiempo desde la aleatorización hasta progresión o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Fecha de corte: 03 Junio 2011.

^b Evaluado por una revisión de radiología independiente de acuerdo a los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

^c Valor de p unilateral de una prueba log-rank en tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG y terapia previa.

^d Fecha de corte: 01 Noviembre 2011.

^e Fecha de corte: 31 Agosto 2010.

^f Índice de Riesgo usado para TRO. Un índice de riesgo >1 indicó una probabilidad más alta de respuesta en el brazo de Axitinib; un índice de riesgo <1 indicó una probabilidad más alta de respuesta en el brazo de sorafenib.

^g Valor de p unilateral de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel en tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG y terapia previa.

^h Valor de p unilateral de una prueba log-rank de tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG.

ⁱ Valor de p unilateral de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel en tratamiento estratificado por el estado funcional según ECOG.

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

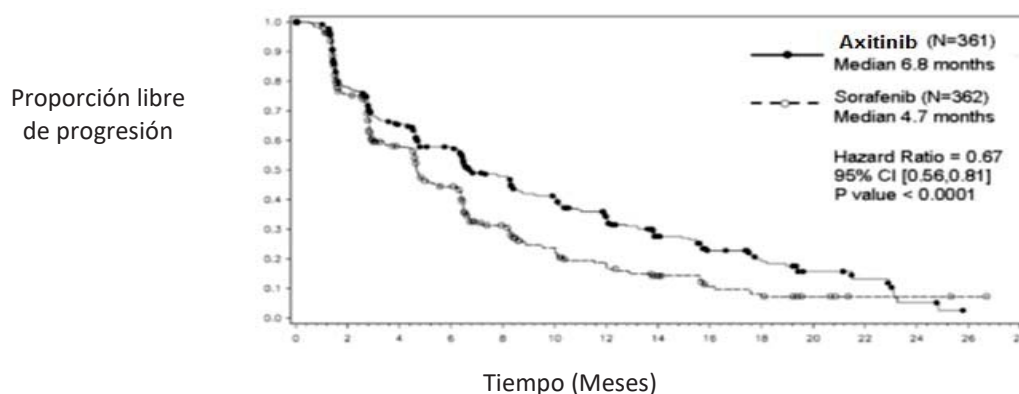


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con sunitinib

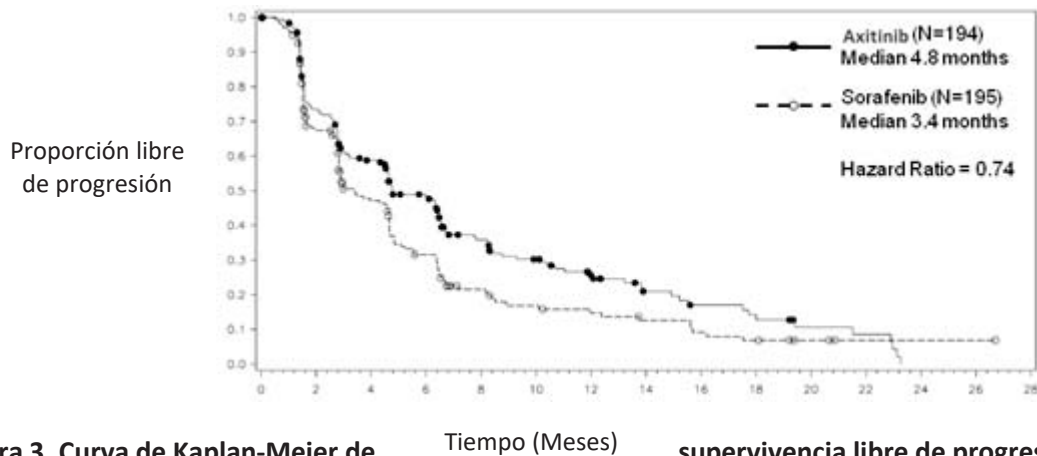
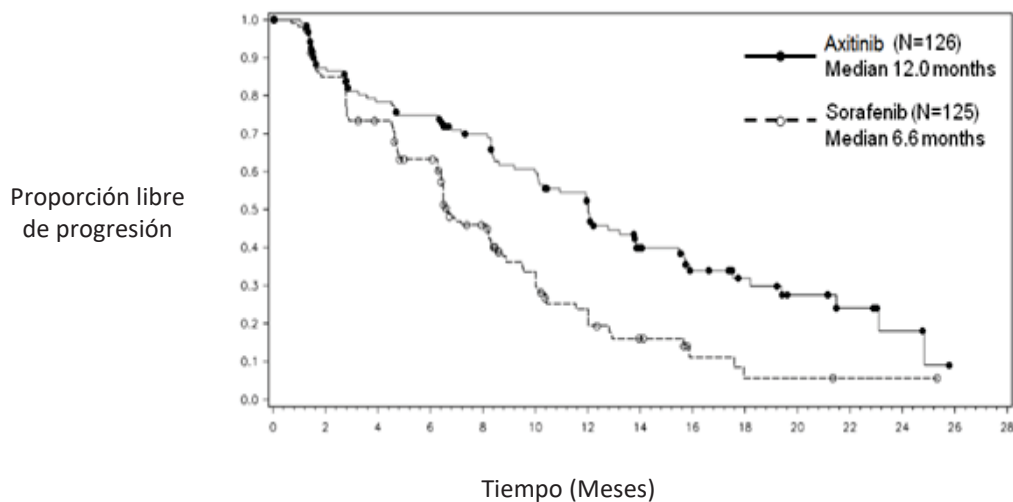


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con citoquinas



FARMACOCINÉTICA

Tras la administración oral de los comprimidos recubiertos de Axitinib, la media de la biodisponibilidad absoluta es del 58% en comparación con la administración intravenosa. La vida media 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 vida media de Axitinib, se estima que el estado estacionario se alcanza de los 2 a los 3 días tras la dosis inicial.

Absorción

Las concentraciones máximas de Axitinib en plasma se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas siguientes a la administración oral de Axitinib, con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 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 $C_{m\acute{a}x}$ y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de Axitinib.

Distribución

La unión *in vitro* de Axitinib a proteínas plasmáticas humanas es >99% con una preferencia de unión a la albúmina y una unión moderada al ácido α 1-glicoproteico. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida en pacientes con CCR avanzado, la media geométrica de la concentración plasmática máxima y del AUC 24h fueron 27,8 ng/ml y 265 ng h/ml, respectivamente. La media geométrica de clearance oral y volumen aparente de distribución fueron 38 l/h y 160 l, respectivamente.

Biotransformación

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

Eliminación

Después de una administración oral de una dosis de 5 mg de Axitinib radioactivo, se recuperó un 30-60% de la 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 UGT1A1 o genotipo CYP2C19.

Pacientes pediátricos

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 clearance de creatinina <60 ml/min. Análisis farmacocinéticos han mostrado que el clearance 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 por 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.

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 Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

ILNIDER®/ AXITINIB 1 mg, Comprimidos Recubiertos: Envases conteniendo 56, 60 y 180 comprimidos recubiertos

ILNIDER®/ AXITINIB 5 mg, Comprimidos Recubiertos: Envases conteniendo 56 y 60 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.546

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-101998541- TUTEUR - Prospectos- Certificado N58.546

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.06 19:26:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.06 19:27:00 -03:00