

# Incox<sup>®</sup>

## Axitinib 1 mg

## Axitinib 5 mg

### Comprimidos recubiertos

Vía Oral - Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **Incox<sup>®</sup>** 1 mg contiene: Axitinib 1 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (C1 16035), colorante amarillo tartrazina (C1 19140), colorante azul índigo carmin (C1 73015).

Cada comprimido de **Incox<sup>®</sup>** 5 mg contiene: Axitinib 5 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio, colorante rojo allura ac (C1 16035), colorante amarillo tartrazina (C1 19140), colorante azul índigo carmin (C1 73015).

#### Contiene Lactosa.

**Este medicamento contiene Tartrazina como colorante.**

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteinquinasa.

CÓDIGO ATC: L01XE17

#### INDICACIONES

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

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Farmacodinamia

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

***Efecto sobre el intervalo QTc:*** la exposición plasmática de Axitinib, de hasta el doble de los niveles terapéuticos esperados tras una dosis de 5 mg, no dio lugar a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT, en un estudio aleatorizado cruzado en 35 voluntarios sanos a los que se administró 5 mg de Axitinib durante 7 días, con y sin 400 mg de ketoconazol durante 7 días.

***Eficacia clínica y seguridad:*** la seguridad y eficacia de Axitinib se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en fase 3. Se estudiaron 723 pacientes con CCR avanzado cuya enfermedad había progresado durante o después del tratamiento con una terapia sistémica previa, incluyendo regímenes que contenían sunitinib, bevacizumab, temsiriolums, o citoquinas. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir Axitinib (N = 361) o sorafenib (N = 362). Un comité central independiente evaluó a ciegas la variable de eficacia primaria, supervivencia libre de progresión (PFS: *Progression free survival*).

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

En la población de pacientes global y en los dos principales subgrupos (tratados previamente con sunitinib y tratados previamente con citoquinas) hubo una ventaja estadísticamente significativa de Axitinib sobre sorafenib en cuanto al criterio de eficacia primario de PFS (6,7 vs 4,7 meses, HR 0,67, p<0,0001). La magnitud del efecto de la mediana de PFS fue diferente en los subgrupos según la terapia previa. Dos de los subgrupos fueron demasiado pequeños para obtener resultados fiables (tratados previamente con temsiriolums o tratados previamente con bevacizumab). No hubo diferencias estadísticamente significativas en OS entre los brazos en la población global (20,1 vs 19,2, HR 0,97, pns) o en los subgrupos según terapia previa.

##### Farmacocnética

***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<sub>max</sub> que abarca desde las 2,5 a las 4,1 horas. La administración de Axitinib con una comida moderada en grasas dio lugar a una exposición un 10% más baja comparada con el ayuno nocturno. Una comida rica en grasas y altamente calórica originó una exposición un 19% superior en comparación con el ayuno nocturno. Axitinib se puede administrar con o sin alimentos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La media de C<sub>max</sub> y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de Axitinib.

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

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

Después de la administración oral de una dosis de 5 mg de Axitinib radioactivo, se recuperó un 30- 60% de radioactividad en heces y un 23% en orina. El 12% de Axitinib se excretó inalterado en heces. No se detectó Axitinib inalterado en orina; el ácido carboxílico y los metabolitos sulfóxidos representaron la mayoría de la radioactividad en orina. En plasma, el metabolito N-glucuronido representa el componente radioactivo mayoritario (50% de la radioactividad circulante) contabilizando el Axitinib inalterado y el metabolito sulfóxido un 20% cada uno de la radioactividad circulante.

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

##### Poblaciones especiales

***Insuficiencia renal:*** No se ha detectado Axitinib inalterado en orina.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. En estudios clínicos con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, fueron excluidos aquellos pacientes con creatinina sérica > 1,5 veces el LSN y los pacientes con aclaramiento de 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:*** Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que Axitinib se metaboliza principalmente a través del hígado. La exposición sistémica luego de una dosis única de Axitinib, comparado con pacientes con función hepática normal fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y superior (aproximadamente 2 veces) en pacientes con insuficiencia 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 (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

***Personas de edad avanzada, raza y género:*** Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con cáncer avanzado (incluyendo carcinoma avanzado de células renales) y en voluntarios sanos indican que no se presentan diferencias clínicamente relevantes por edad, masa corporal, función renal, raza, género, genotipo UGT1A1o genotipo CYP2C19. Población pediátrica: Axitinib no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años.

##### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

##### Posología

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

Axitinib está formulado para administración oral.

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

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

Si el paciente vomita u olvidada tomar una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la siguiente dosis prescripta en el momento habitual.

Ajustes de dosis: se recomienda aumentar o reducir la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Los pacientes que toleran la dosis de inicio de Axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > Grado 2 (Es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] versión 3.0) durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mmHg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. En consecuencia, utilizando el mismo criterio, los pacientes que toleran una dosis de Axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día. La aparición de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Cuando la reducción de dosis es necesaria, la dosis de Axitinib se puede reducir a 3 mg dos veces al día o incluso a 2 mg dos veces al día.

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

***Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5:*** La administración conjunta de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inhibición del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de la dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nefelnavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se recomienda reducir la dosis de Axitinib a aproximadamente la mitad (por ejemplo, la dosis de inicio debería reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente del tratamiento con Axitinib (ver PRECAUCIONES). Si se interrumpe la administración conjunta del inhibidor potente, debería considerarse la vuelta a la dosis de Axitinib utilizada de forma previa al inicio del inhibidor potente del CYP3A4/5 luego de que pasen 3 a 5 vidas medias de este.(ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

***Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5:*** La administración conjunta de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Axitinib (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de 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 administrar junto con un inductor potente del CYP3A4/5 (rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e hipérico), podría ser necesario el aumento gradual de la dosis de Axitnib. Se ha notificado que la máxima inducción con dosis altas de inductores potentes del CYP3A4/5 tiene lugar dentro de la primera semana de tratamiento con el inductor. Si la dosis de Axitinib se incrementa, se ha de monitorizar estrechamente al paciente en cuanto a la toxicidad. El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o una reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib. Si se interrumpe la administración conjunta del inductor potente, la dosis de Axitinib debe volver de inmediato a la utilizada antes del inicio del inductor potente del CYP3A4/5 (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

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

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

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

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

##### CONTRAINDICACIONES

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

##### ADVERTENCIAS

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

**Insuficiencia cardíaca:** en ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con CCR tratados con Axitinib se notificaron casos de insuficiencia cardíaca (como insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha). Se deben monitorizar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca de forma periódica a lo largo del tratamiento con Axitinib. El tratamiento de estos acontecimientos de insuficiencia cardíaca pueden requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib (ver REACCIONES ADVERSAS).

**Hipertensión:** la hipertensión arterial (tensión arterial sistólica > 150 mmHg o tensión arterial diastólica > 100 mmHg) se detectó muy frecuentemente durante los estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR (ver REACCIONES ADVERSAS).

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

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

Acontecimientos embólicos y tromبóticos arteriales: en estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y tromبóticos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y oclusión de las arterias retinianas) (ver REACCIONES ADVERSAS).

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

**Acontecimientos embólicos y tromبóticos venosos:** en estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y tromبóticos venosos (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y oclusión/trombosis retinal venosa) (ver REACCIONES ADVERSAS).

Axitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en riesgo de, o que tengan antecedentes de estos acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento embólico o tromبótico venoso en los 6 meses anteriores.

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

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

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

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

El PRES es un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede haber hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de PRES.

En pacientes con signos o síntomas de PRES, se ha de interrumpir el tratamiento con Axitinib de forma temporal o permanente. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Axitinib en pacientes que hayan experimentado previamente PRES.

**Proteinuria:** en estudios clínicos con Axitinib, se notificó proteinuria, incluyendo de severidad Grado 3 y 4 (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se recomienda monitorizar la proteinuria antes del inicio y, periódicamente, a lo largo del tratamiento con Axitinib. En el caso de pacientes que desarrollen proteinuria de moderada a grave, se ha de reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con Axitinib (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Se debe interrumpir el tratamiento con Axitinib si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

##### PRECAUCIONES

**Alteración tiroidea:** en estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron eventos de hipotirodismo y, en menor extensión, de hipertiroidismo (ver REACCIONES ADVERSAS).

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

**Elevación de la hemoglobina o del hematocrito:** durante el tratamiento con Axitinib puede haber un aumento en la hemoglobina o en el hematocrito, reflejo de un incremento en la masa de glóbulos rojos (ver sección REACCIONES ADVERSAS, policitemia). Un incremento en la masa de glóbulos rojos puede incrementar el riesgo de acontecimientos embólicos y tromبóticos.

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

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

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

**Reacciones adversas relacionadas con el funcionamiento hepático:** en un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas relacionadas con la función hepática. Las reacciones adversas de este tipo notificadas con más frecuencia incluyeron aumentos de la alamina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmática. No se observaron aumentos simultáneos de ALT (> 3 veces el límite superior normal [LSN]) y bilirrubina (> 2 veces el LSN).

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

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

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

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

##### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

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

***Inhibidores del CYP3A4/5:*** Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días, duplicó la media del área bajo la curva (AUC) y aumentó en 1,5 veces la C<sub>max</sub> de una dosis única oral de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos. La administración conjunta de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nefelnavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

***Inhibidores del CYP1A2 y CYP2C19:*** CYP1A2 y CYP2C19 constituyen rutas minoritarias (< 10%) en el metabolismo de Axitinib. No se ha estudiado el efecto de inhibidores potentes de estos isoenzimas sobre la farmacocinética de Axitinib. Se debe tener precaución debido al riesgo de incremento de las concentraciones plasmáticas de Axitinib en pacientes que toman inhibidores potentes de estos 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<sub>max</sub> al 71% de una dosis única de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos.

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

***Estudios in vitro de la inhibición e inducción de CYP y UGT:*** los estudios *in vitro* indican que Axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1 a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Los estudios *in vitro* indican que Axitinib tiene potencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la administración conjunta de Axitinib con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las 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 administración conjunta de Axitinib con pacitaxel, un conocido sustrato del CYP2C8, no produjo un aumento en las concentraciones plasmáticas de pacitaxel en pacientes con cáncer avanzado, lo que indica una ausencia de inhibición clínica del CYP2C8.

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

***Estudios in vitro con P-glicoproteína:*** los estudios *in vitro* indican que Axitinib inhibe la P-glicoproteína. Sin embargo, no se espera que Axitinib inhiba la P-glicoproteína a concentraciones plasmáticas 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*. **Lactosa:** este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

##### Carcinogénesis, mutagénesis y genotoxicidad

**Carcinogenicidad:** no se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Axitinib.

***Genotoxicidad:*** Axitinib no fue mutagénico o clastogénico en pruebas de genotoxicidad *in vitro* convencionales. Se observó *in 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 espermia, y reducción en el número y densidad del espermia. 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 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 corias 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.

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

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

***Embarazo:*** no hay datos relativos al uso de Axitinib en mujeres embarazadas. Considerando las propiedades farmacológicas de Axitinib, éste podría causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones. No se cuentan con estudios clínicos adecuados y bien controlados en pacientes embarazadas en tratamiento con Axitinib (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD). No debe utilizarse Axitinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este medicamento.

Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten embarazarse mientras reciben Axitinib, se les debe recomendar utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 semana tras finalizar el tratamiento. Las mujeres que se embarazan durante el tratamiento deben recibir información sobre los riesgos potenciales para el feto.

***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.

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

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

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

No se requiere ajuste de dosis en base a la edad o raza del paciente (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas <sup>a</sup>	Todos los grados <sup>b</sup>	Grado 3 <sup>b</sup>	Grado 4 <sup>b</sup>	
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Síndrome de eritridisestesia 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	
		Alopécia	5,7	0	0	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	Artralgia	17,7	1,9	0,3	
		Dolor en las extremidades	14,1	1,0	0,3	
		Frecuentes	Mialgia	8,2	0,6	0,1
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuentes	Proteinuria I	21,1	4,8	0,1	
	Frecuentes	Fallo renal <sup>m</sup>	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 <sup>d</sup>	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 causas.
lidades.

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 trombolastina 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, hematocquia, hematocrito disminuido, hematoma, hematuria, hemoglobina disminuida, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de una arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, mayor propensión a los cardenales, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal baja, melenas, ptequeyas, hemorragia faríngea, tiempo prolongado de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento disminuido de hematíes, hemorragia renal, hemorragia de la esclerótica, hematocle escrotal, hematoma esplénico, hemorragia en astilla, hemorragia subaracnoidea, hemorragia de la lengua, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.

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

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

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

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

m- Incluida la insuficiencia renal aguda.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

***Acontecimientos de insuficiencia cardíaca (ver ADVERTENCIAS)***

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

***Alteración tiroidea (ver PRECAUCIONES)***

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 20,9% de pacientes e hipertiroidismo en el 1,1% de pacientes. Se notificó el aumento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) como una reacción adversa en el 5,3% de pacientes que recibieron Axitinib. Durante los controles analíticos rutinarios, se observó que en un 32,2% de los pacientes que recibieron Axitinib, la TSH aumentó a ≥ 10 µU/ml en pacientes que tenían la TSH en < 5 µU/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% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó hipertiroidismo en el 1,6% de los pacientes que recibieron Axitinib.

***Acontecimientos embólicos y tromبóticos venosos (ver ADVERTENCIAS)***

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y tromبóticas 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 tromبóticas 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 tromбóticos venosos en el 2,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y tromбóticos venosos de grado 3 en el 0,9% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y tromбóticos venosos de grado 4 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y tromбóticos venosos mortales en el 0,1% de

los pacientes que recibieron Axitinib.

***Acontecimientos embólicos y tromбóticos arteriales (ver ADVERTENCIAS)***

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y tromбóticas 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 tromбóticas 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 tromбóticas arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 5,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

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

***Policitemia (véase Elevación de la hemoglobina o del hematocrito en PRECAUCIONES)***

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

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

***Hemorragia (ver ADVERTENCIAS)***

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

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

***Perforación gastrointestinal y formación de fistulas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)***

En un estudio clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo fistula anal (0,6%), fistula (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 fistulas en el 1,9% de los pacientes que recibieron Axitinib.

***Síndrome de encefalopatía posterior reversible***

Axitinib puede ocasionar un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede haber hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de este síndrome. En pacientes con signos o síntomas de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, se ha de interrumpir el tratamiento con Axitinib de forma temporal o permanente. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Axitinib en pacientes que hayan experimentado previamente este síndrome. (ver ADVERTENCIAS).

Axitinib

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos y/o al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al **0800-333-3532**.

Axitinib

#### SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160
Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532**.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

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

#### CONTENIDO DEL PROSPECTO

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

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

**Incox®** es un medicamento que contiene como principio activo Axitinib. Es un fármaco antineoplásico (para tratar los tumores) que disminuye el suministro de sangre al tumor y reduce el crecimiento del tumor.

Axitinib se encuentra indicado para el tratamiento de cáncer avanzado de riñón (carcinoma avanzado de células renales) cuando otros medicamentos no son capaces de frenar la progresión (el avance) de la enfermedad.

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

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

***No debe tomar Incox®:***

Si es alérgico a Axitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en COMPOSICIÓN).

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

**Tenga cuidado especial con Incox®** (PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS)

Consulte a su médico antes de tomar Incox®.

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

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

dicamento, y de forma periódica durante el tratamiento. Si tiene la tensión arterial alta (hipertensión), se le puede tratar con medicamentos que reducen la tensión arterial. Su médico debe asegurarse de que tiene la tensión arterial controlada antes de iniciar el tratamiento con Incox®, y durante el tratamiento con este medicamento.

• **Si tiene problemas en la glándula tiroidea.**

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

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

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

**Incox®** Si tiene problemas de sangrado.

**Incox®** puede aumentar la posibilidad de sangrado. Consulte a su médico si tiene algún sangrado, escupe sangre o tiene espusos sanguíneos mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.

• Si durante el tratamiento con este medicamento tiene un dolor intenso de estómago (abdominal) o un dolor de estómago que no desaparee.

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

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

Su médico deberá interrumpir **Incox®** al menos 24 horas antes de la operación, ya que puede afectar a la cicatrización de la herida. Su médico le indicará que reinicie el tratamiento con este medicamento luego de evaluar que la herida esté bien cicatrizada.

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

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

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

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

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

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

**Uso en niños y adolescentes**

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

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

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

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

Los medicamentos que se detallan a continuación pueden disminuir la eficacia de **Incox®**:

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

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

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

**Toma de Incox® con alimentos y bebidas**

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

**Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- Incox®** podría dañar al feto o al bebé lactante.
- No tome este medicamento durante el embarazo. Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico antes de tomarlo.

Durante el tratamiento con **Incox®** y hasta 1 semana después de la última dosis de este medicamento, utilice un método anti-conceptivo fiable para evitar el embarazo.

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

**Conducción y uso de máquinas**

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

**Incox® contiene lactosa (azúcar de la leche).**

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

#### 3. ¿Cómo utilizar Incox®?

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

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

Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua, con o sin comida. Debe tomar las dosis de **Incox®** cada 12 horas aproximadamente.

**Si toma más Incox® del que debe**

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

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247.
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

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

Si es posible, muestre a su médico o lleve consigo el envase o este prospecto.

**Si olvidó tomar Incox®**

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

**Si vomita mientras está tomando Incox®**

Si vomita, no debe tomar una dosis adicional. Debe tomar la siguiente dosis prescrita a la hora habitual.

**Si interrumpe el tratamiento con Incox®**

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

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

#### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Incox®?

Al igual que todos los medicamentos, **Incox®** puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran. Algunos efectos adversos pueden ser graves. **Debe contactar inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves (ver ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Incox®?):**

- Eventos de insuficiencia cardíaca.** Consulte a su médico si siente cansancio excesivo, hinchazón del abdomen, las piernas o los tobillos, dificultad para respirar o protrusión de las venas del cuello.
- Coágulos sanguíneos (trombos) en venas y arterias (tipos de vasos sanguíneos), 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 aliento, adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas al hablar, dolor de cabeza, cambios en la visión o mareo.

• **Eventos de sangrado.** Consulte a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas o problemas de sangrado grave durante el tratamiento con **Incox®**: heces de color negro como alquitrán, escupe sangre o tiene espusos sanguinolentos, o cambios en su estado mental.

• **Úlcera en el estómago o en el intestino o formación de fistulas (tubo anormal como si fuera un conducto desde una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel).** Consulte a su médico si tiene dolor abdominal intenso.