

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inlyta 1 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de axitinib.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 33,6 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido oval recubierto con película, de color rojo, con “Pfizer” grabado en una cara y “1 XNB” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inlyta 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.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

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

Ajustes de dosis

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

Los pacientes que toleran la dosis de inicio de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > Grado 2 (es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] versión 3.0) durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 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 (ver sección 4.4). 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 co-administración de axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib (ver sección 4.5). 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 co-administrar 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 (ver sección 4.4). Si se interrumpe la co-administración del inhibidor potente, debería considerarse la vuelta a la dosis de axitinib utilizada de forma previa al inicio del inhibidor potente del CYP3A4/5 (ver sección 4.5).

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

La co-administración de axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib (ver sección 4.5). 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 co-administrar 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 monitorizar estrechamente al paciente en cuanto a la toxicidad. El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o una reducción de dosis del tratamiento con axitinib (ver sección 4.4). Si se interrumpe la co-administración del inductor potente, la dosis de axitinib debe volver de inmediato a la utilizada antes del inicio del inductor potente del CYP3A4/5 (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con axitinib en pacientes con un aclaramiento de creatinina de < 15 ml/min.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) se recomienda una reducción de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debe reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). No se ha estudiado axitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de axitinib en niños por debajo de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Axitinib se administra por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos de axitinib se deben tragar enteros con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a axitinib o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Hipertensión

En un estudio clínico controlado con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó de forma muy frecuente hipertensión (ver sección 4.8). 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 monitorizar a los pacientes en cuanto a la hipertensión y tratarlos tal y como sea necesario con una terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos 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, a los pacientes que reciban medicamentos antihipertensivos se les debe monitorizar por la posible hipotensión (ver sección 4.2).

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

Alteración tiroidea

En un estudio clínico controlado con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron eventos de hipotiroidismo y, en menor extensión, de hipertiroidismo (ver sección 4.8).

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

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y oclusión de las arterias retinianas) (ver sección 4.8).

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 trombótico arterial en los 12 meses anteriores.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y oclusión/trombosis retinal venosa) (ver sección 4.8).

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 trombótico venoso en los 6 meses anteriores.

Elevación de la hemoglobina o del hematocrito

Durante el tratamiento con axitinib puede haber un aumento en la hemoglobina o en el hematocrito, reflejo de un incremento en la masa de glóbulos rojos (ver sección 4.8, policitemia). Un incremento en la masa de glóbulos rojos puede incrementar el riesgo de acontecimientos embólicos y trombóticos.

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

Hemorragia

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos hemorrágicos (ver sección 4.8).

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 sección 4.8).

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

Complicaciones en la cicatrización de heridas

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

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) (ver sección 4.8).

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 (ver sección 4.8).

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 sección 4.2).

Acontecimientos adversos relacionados con el hígado

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos relacionados con el hígado. Las reacciones adversas relacionadas con el hígado notificadas con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmáticas (ver sección 4.8). 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 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 sección 4.2).

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

Edad avanzada (≥ 65 años) y raza

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

No se requiere ajuste de dosis en base a la edad o raza del paciente (ver secciones 4.2 y 5.2).

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.

4.5 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_{\max} de una dosis única oral de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos. La co-administración 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 co-administrar un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib (ver sección 4.2).

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_{max} al 71% de una dosis única de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos.

La co-administración de axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutin, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que co-administrar un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib (ver sección 4.2).

Inducción del CYP1A2 debida al hábito de fumar

El CYP1A2 constituye una vía minoritaria (< 10%) en el metabolismo de axitinib. El efecto de la inducción del CYP1A2 debida al hábito de fumar sobre la farmacocinética de axitinib no ha sido completamente caracterizado. Cuando se administre axitinib a fumadores se ha de considerar el riesgo en la reducción de las concentraciones plasmáticas 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 co-administración 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 co-administración 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 co-administración de axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5 co-administrados.

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

4.6 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 (ver sección 5.3). 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 (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos tales como mareos y/o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves más importantes notificadas en pacientes en tratamiento con axitinib fueron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales, acontecimientos embólicos y trombóticos venosos, hemorragia (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebral y hemoptisis), perforación gastrointestinal y formación de fistula, crisis hipertensiva y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Estos riesgos, junto con las acciones adecuadas que se han de tomar, se contemplan en la sección 4.4.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 20\%$) en el tratamiento con axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disfonía, náuseas, disminución del apetito y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie).

Listado tabulado de las reacciones adversas

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas notificadas en pacientes a los que se administró axitinib en un estudio clínico pivotal para el tratamiento de pacientes con CCR (ver sección 5.1).

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 ($< 1/1.000$).

Las categorías se han asignado de acuerdo a las frecuencias absolutas de los datos del estudio clínico. 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 el estudio CCR en pacientes que recibieron axitinib (N= 359)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados ^a %	Grado 3 ^a %	Grado 4 ^a %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia	2,8	0,3	0
		Trombocitopenia	1,7	0,3	0
	Poco frecuentes	Neutropenia	0,3	0,3	0
		Policitemia ^b	0,3	0	0
		Leucopenia	0,3	0	0
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^b	18,4	0,3	0
	Poco frecuentes	Hipertiroidismo ^b	0,6	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	28,4	3,3	0,3
	Frecuentes	Deshidratación	4,7	2,5	0
	Poco frecuentes	Hiperpotasemia	0,8	0,6	0
		Hipercalcemia	0,6	0	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	10,3	0,6	0
		Disgeusia	10,3	0	0
	Frecuentes	Mareos	5,6	0	0
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible	0,3	0,3	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	2,2	0	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	39,3	15,3	0,3
		Hemorragia ^{b, c}	10,6	0,3	0,3
	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos ^{b, c}	1,9	0,8	0,8
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales ^{b, c}	1,1	1,1	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	0,6	0,3	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disfonía	28,1	0	0
	Frecuentes	Disnea	7,0	0,3	0
		Tos	5,3	0	0
		Dolor bucofaríngeo	3,3	0	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados ^a %	Grado 3 ^a %	Grado 4 ^a %
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	51,3	9,7	0,3
		Vómitos	16,7	1,4	0
		Náuseas	28,7	1,4	0
		Estomatitis	14,5	1,4	0
		Estreñimiento	12,3	0	0
	Frecuentes	Dolor abdominal	8,4	0,6	0,3
		Dolor abdominal superior	6,1	0,3	0
		Dispepsia	7,8	0	0
		Flatulencia	4,5	0	0
		Hemorroides	2,2	0	0
Poco frecuentes	Perforación gastrointestinal ^{b, d}	0,3	0	0,3	
	Fístula anal ^b	0,3	0	0	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)	27,3	5,0	0
		Erupción	11,7	0,3	0
		Sequedad en la piel	10,0	0	0
	Frecuentes	Prurito	5,8	0	0
		Alopecia	3,3	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia	5,3	0,6	0,3
		Artralgia	8,6	0,6	0
		Dolor en las extremidades	8,9	0,3	0
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria	10,3	3,1	0
	Frecuentes	Fallo renal ^c	1,1	0,6	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	34,8	9,5	0,3
		Astenia ^c	17,5	3,6	0,3
		Inflamación de las mucosas	15,0	1,4	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados ^a %	Grado 3 ^a %	Grado 4 ^a %
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso	16,4	1,4	0
	Frecuentes	Aumento de la hormona estimulante de tiroides	4,5	0	0
		Aumento de la lipasa	2,2	0,6	0
		Aumento de la alanina aminotransferasa	1,9	0,3	0
		Aumento de la aspartato aminotransferasa	1,1	0,3	0
		Aumento de la fosfatasa alcalina	1,4	0	0
		Aumento de la amilasa	1,7	0	0
	Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre	0,6	0	0
		Aumento de la creatinina	0,6	0	0

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

^b Ver la sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

^c Se notificaron casos mortales (Grado 5)

^d La incidencia de reacciones adversas se describe para todas las causalidades

^e Incluyendo fallo renal agudo

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alteración tiroidea (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 18,4% de pacientes e hipertiroidismo en el 0,6% de pacientes. Se notificó el aumento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) como una reacción adversa en el 4,5% 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 μ U/ml en pacientes que tenían la TSH en < 5 μ U/ml antes del tratamiento.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (ver sección 4.4)

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

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales de grado 3/4 en el 1,1% de pacientes que recibieron axitinib. El acontecimiento embólico y trombótico arterial más frecuente fue el ataque isquémico transitorio (0,8%). Se notificó un accidente cerebrovascular mortal en un paciente (0,3%) que recibió axitinib. En los estudios en monoterapia con axitinib (N=699), se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 1,0% de los pacientes que recibieron axitinib.

Policitemia (véase Elevación de la hemoglobina o del hematocrito en la sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia como una reacción adversa en el 0,3% 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.

Hemorragia (ver sección 4.4)

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 10,6% de los pacientes que recibieron axitinib. Las reacciones adversas hemorrágicas más frecuentes en pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (5,3%), hematuria (1,4%), hemorragia rectal (1,1%) y sangrado gingival (1,1%). Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado ≥ 3 en el 0,8% de los pacientes que recibieron axitinib (incluyendo hemorragia cerebral, hemorragia gástrica y hemorragia gastrointestinal inferior). Se notificó hemorragia mortal en un paciente (0,3%) que recibía axitinib (hemorragia gástrica). En los estudios en monoterapia con axitinib (N=699), se notificó hemoptisis como una reacción adversa en el 1,6% de pacientes, incluyendo un caso (0,1%) de un acontecimiento de grado ≥ 3 .

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó perforación gastrointestinal en un paciente (0,3%, incidencia para todas las causalidades) recibiendo axitinib. En los estudios en monoterapia con axitinib (N=699), se notificaron fistulas en el 0,7% de los pacientes (incidencia para todas las causalidades) y se notificó perforación gastrointestinal mortal en un paciente (0,1%).

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: LO1XE17

Mecanismo de acción

Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosin 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

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de axitinib en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en fase 3. 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 (PFS: *Progression free survival*), fue evaluada utilizando una revisión central independiente y ciega. Las variables de eficacia secundaria incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR: *Objective response rate*) y supervivencia global (OS: *Overall survival*).

De los pacientes reclutados en este estudio, 389 pacientes (53,8%) recibieron un tratamiento previo basado en sunitinib, 251 pacientes (34,7%) recibieron un tratamiento previo basado en citoquinas (interleukina-2 o interferón-alfa), 59 pacientes (8,2%) recibieron un tratamiento previo basado en bevacizumab, y 24 pacientes (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 y tratados previamente con citoquinas) hubo una ventaja estadísticamente significativa de axitinib sobre sorafenib en cuanto al criterio de eficacia primario de PFS (véase la Tabla 2 y Figuras 1, 2 y 3). 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 temsirolimus o tratados previamente con bevacizumab). No hubo diferencias estadísticamente significativas en OS 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, PFS ^{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 OS ^d en meses (95% IC)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{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, PFS ^{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 OS ^d en meses (95% IC)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{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, PFS ^{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 OS ^d en meses (95% IC)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{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; ORR: Tasa de respuesta objetiva; OS: supervivencia global; PFS: 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 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 ORR. 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

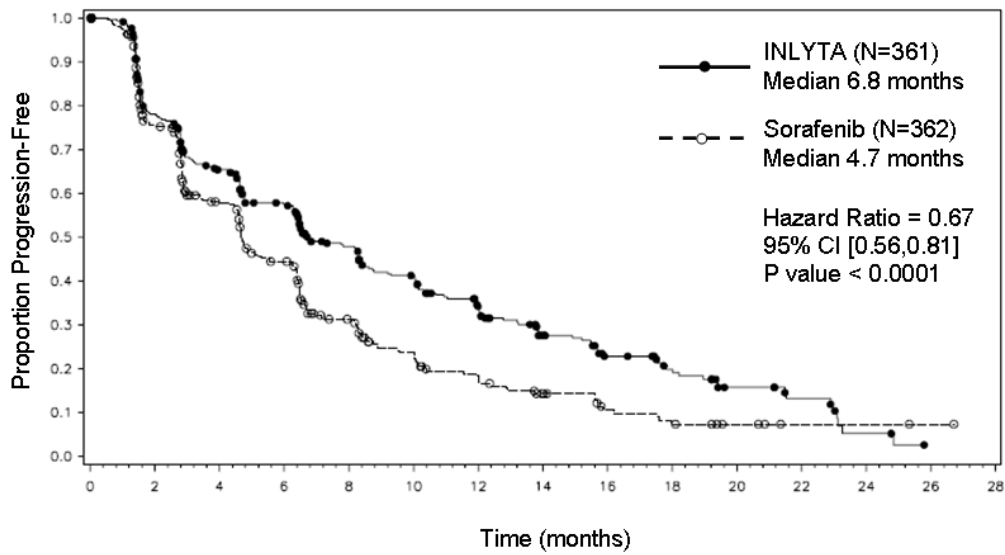


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con sunitinib

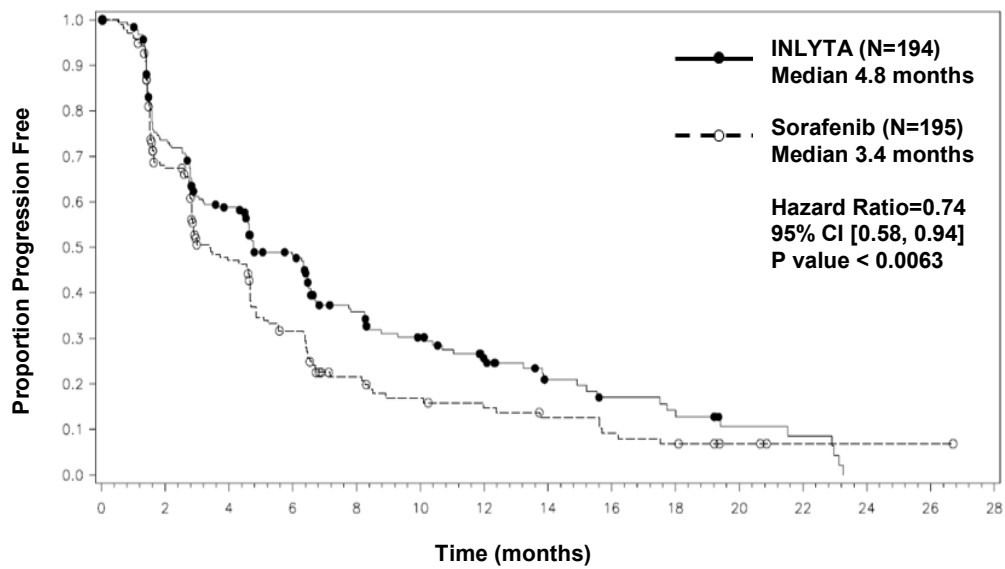
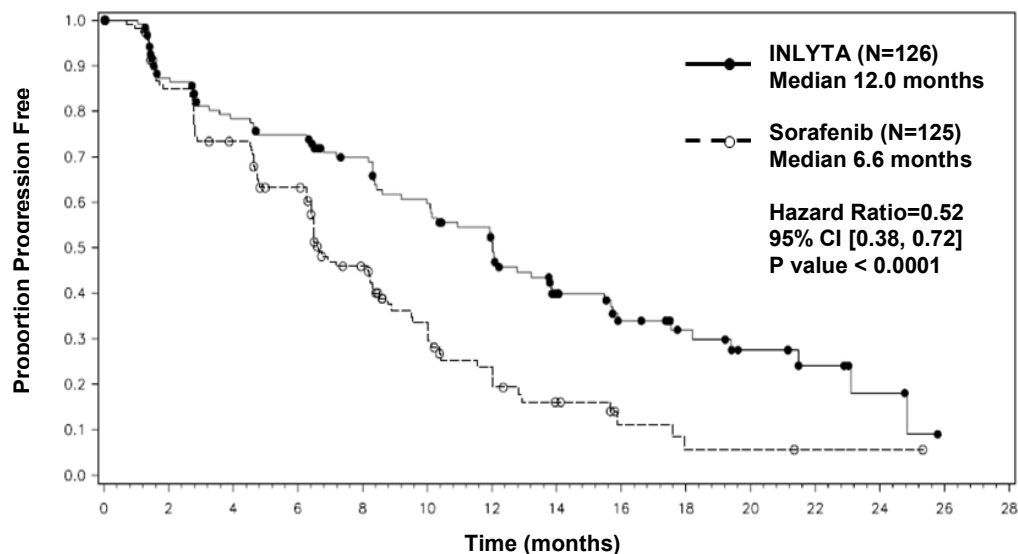


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con citoquinas



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con axitinib en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento del carcinoma de riñón y de la pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma renal medular y tumor rabdoide del riñón) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción y distribución

Las concentraciones máximas de axitinib en plasma se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas siguientes a la administración oral de axitinib, con una mediana de T_{max} 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 sección 4.2).

La media de C_{max} y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de axitinib. La unión *in vitro* de axitinib a proteínas plasmáticas humanas es > 99% con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido α_1 - glicoproteico. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida en pacientes con 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.

Biotransformación y eliminación

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada, sexo y raza

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

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

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

Comparado con pacientes con función hepática normal, la exposición sistémica tras una dosis única de axitinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y superior (aproximadamente 2 veces) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe usarse en esta población (ver sección 4.2 para recomendaciones de ajuste de dosis).

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.

5.3 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 [NOAEL, *No Observed Adverse Effect Levels* (nivel de dosis en el que no aparecen efectos adversos)] aproximadamente equivalente o por debajo del nivel de exposición esperada en humanos a la dosis de inicio recomendada en clínica (según niveles de AUC).

Carcinogenicidad

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

Genotoxicidad

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

Toxicidad reproductiva

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Lactosa monohidrato
Triacetina (E1518)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster aluminio/aluminio. Cada envase contiene 28 ó 56 comprimidos.

Frasco de HDPE con desecante de gel de sílice y un cierre de polipropileno conteniendo 180 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inlyta 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de axitinib.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 58,8 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido triangular recubierto con película, de color rojo, con “Pfizer” grabado en una cara y “5 XNB” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inlyta 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.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

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

Ajustes de dosis

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

Los pacientes que toleran la dosis de inicio de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > Grado 2 (es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] versión 3.0) durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 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 (ver sección 4.4). 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 co-administración de axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib (ver sección 4.5). 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 co-administrar 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 (ver sección 4.4). Si se interrumpe la co-administración del inhibidor potente, debería considerarse la vuelta a la dosis de axitinib utilizada de forma previa al inicio del inhibidor potente del CYP3A4/5 (ver sección 4.5).

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

La co-administración de axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib (ver sección 4.5). 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 co-administrar 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 monitorizar estrechamente al paciente en cuanto a la toxicidad. El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o una reducción de dosis del tratamiento con axitinib (ver sección 4.4). Si se interrumpe la co-administración del inductor potente, la dosis de axitinib debe volver de inmediato a la utilizada antes del inicio del inductor potente del CYP3A4/5 (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con axitinib en pacientes con un aclaramiento de creatinina de < 15 ml/min.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) se recomienda una reducción de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debe reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). No se ha estudiado axitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de axitinib en niños por debajo de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Axitinib se administra por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos de axitinib se deben tragar enteros con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a axitinib o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Hipertensión

En un estudio clínico controlado con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó de forma muy frecuente hipertensión (ver sección 4.8). 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 monitorizar a los pacientes en cuanto a la hipertensión y tratarlos tal y como sea necesario con una terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos 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, a los pacientes que reciban medicamentos antihipertensivos se les debe monitorizar por la posible hipotensión (ver sección 4.2).

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

Alteración tiroidea

En un estudio clínico controlado con axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron eventos de hipotiroidismo y, en menor extensión, de hipertiroidismo (ver sección 4.8).

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

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y oclusión de las arterias retinianas) (ver sección 4.8).

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 trombótico arterial en los 12 meses anteriores.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y oclusión/trombosis retinal venosa) (ver sección 4.8).

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 trombótico venoso en los 6 meses anteriores.

Elevación de la hemoglobina o del hematocrito

Durante el tratamiento con axitinib puede haber un aumento en la hemoglobina o en el hematocrito, reflejo de un incremento en la masa de glóbulos rojos (ver sección 4.8, policitemia). Un incremento en la masa de glóbulos rojos puede incrementar el riesgo de acontecimientos embólicos y trombóticos.

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

Hemorragia

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos hemorrágicos (ver sección 4.8).

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 sección 4.8).

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

Complicaciones en la cicatrización de heridas

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

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En estudios clínicos con axitinib, se notificaron acontecimientos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) (ver sección 4.8).

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 (ver sección 4.8).

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 sección 4.2).

Acontecimientos adversos relacionados con el hígado

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos relacionados con el hígado. Las reacciones adversas relacionadas con el hígado notificadas con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmáticas (ver sección 4.8). 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 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 sección 4.2).

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

Edad avanzada (≥ 65 años) y raza

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

No se requiere ajuste de dosis en base a la edad o raza del paciente (ver secciones 4.2 y 5.2).

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.

4.5 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_{\max} de una dosis única oral de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos. La co-administración 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 co-administrar un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib (ver sección 4.2).

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_{max} al 71% de una dosis única de 5 mg de axitinib en voluntarios sanos.

La co-administración de axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutin, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que co-administrar un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib (ver sección 4.2).

Inducción del CYP1A2 debida al hábito de fumar

El CYP1A2 constituye una vía minoritaria (< 10%) en el metabolismo de axitinib. El efecto de la inducción del CYP1A2 debida al hábito de fumar sobre la farmacocinética de axitinib no ha sido completamente caracterizado. Cuando se administre axitinib a fumadores se ha de considerar el riesgo en la reducción de las concentraciones plasmáticas 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 co-administración 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 co-administración 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 co-administración de axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5 co-administrados.

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

4.6 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 (ver sección 5.3). 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 (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos tales como mareos y/o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves más importantes notificadas en pacientes en tratamiento con axitinib fueron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales, acontecimientos embólicos y trombóticos venosos, hemorragia (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebral y hemoptisis), perforación gastrointestinal y formación de fistula, crisis hipertensiva y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Estos riesgos, junto con las acciones adecuadas que se han de tomar, se contemplan en la sección 4.4.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 20\%$) en el tratamiento con axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disfonía, náuseas, disminución del apetito y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie).

Listado tabulado de las reacciones adversas

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas notificadas en pacientes a los que se administró axitinib en un estudio clínico pivotal para el tratamiento de pacientes con CCR (ver sección 5.1).

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 ($< 1/1.000$).

Las categorías se han asignado de acuerdo a las frecuencias absolutas de los datos del estudio clínico. 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 el estudio CCR en pacientes que recibieron axitinib (N= 359)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados ^a %	Grado 3 ^a %	Grado 4 ^a %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia	2,8	0,3	0
		Trombocitopenia	1,7	0,3	0
	Poco frecuentes	Neutropenia	0,3	0,3	0
		Policitemia ^b	0,3	0	0
		Leucopenia	0,3	0	0
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^b	18,4	0,3	0
	Poco frecuentes	Hipertiroidismo ^b	0,6	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	28,4	3,3	0,3
	Frecuentes	Deshidratación	4,7	2,5	0
	Poco frecuentes	Hiperpotasemia	0,8	0,6	0
		Hipercalcemia	0,6	0	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	10,3	0,6	0
		Disgeusia	10,3	0	0
	Frecuentes	Mareos	5,6	0	0
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible	0,3	0,3	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	2,2	0	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	39,3	15,3	0,3
		Hemorragia ^{b, c}	10,6	0,3	0,3
	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos ^{b, c}	1,9	0,8	0,8
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales ^{b, c}	1,1	1,1	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	0,6	0,3	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disfonía	28,1	0	0
	Frecuentes	Disnea	7,0	0,3	0
		Tos	5,3	0	0
		Dolor bucofaríngeo	3,3	0	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados ^a %	Grado 3 ^a %	Grado 4 ^a %
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	51,3	9,7	0,3
		Vómitos	16,7	1,4	0
		Náuseas	28,7	1,4	0
		Estomatitis	14,5	1,4	0
		Estreñimiento	12,3	0	0
	Frecuentes	Dolor abdominal	8,4	0,6	0,3
		Dolor abdominal superior	6,1	0,3	0
		Dispepsia	7,8	0	0
		Flatulencia	4,5	0	0
		Hemorroides	2,2	0	0
Poco frecuentes	Perforación gastrointestinal ^{b, d}	0,3	0	0,3	
	Fístula anal ^b	0,3	0	0	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)	27,3	5,0	0
		Erupción	11,7	0,3	0
		Sequedad en la piel	10,0	0	0
	Frecuentes	Prurito	5,8	0	0
		Eritema	2,2	0	0
		Alopecia	3,3	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia	5,3	0,6	0,3
		Artralgia	8,6	0,6	0
		Dolor en las extremidades	8,9	0,3	0
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria	10,3	3,1	0
	Frecuentes	Fallo renal ^c	1,1	0,6	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	34,8	9,5	0,3
		Astenia ^c	17,5	3,6	0,3
		Inflamación de las mucosas	15,0	1,4	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados ^a %	Grado 3 ^a %	Grado 4 ^a %
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso	16,4	1,4	0
	Frecuentes	Aumento de la hormona estimulante de tiroides	4,5	0	0
		Aumento de la lipasa	2,2	0,6	0
		Aumento de la alanina aminotransferasa	1,9	0,3	0
		Aumento de la aspartato aminotransferasa	1,1	0,3	0
		Aumento de la fosfatasa alcalina	1,4	0	0
		Aumento de la amilasa	1,7	0	0
	Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre	0,6	0	0
		Aumento de la creatinina	0,6	0	0

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

^b Ver la sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

^c Se notificaron casos mortales (Grado 5)

^d La incidencia de reacciones adversas se describe para todas las causalidades

^e Incluyendo fallo renal agudo

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alteración tiroidea (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 18,4% de pacientes e hipertiroidismo en el 0,6% de pacientes. Se notificó el aumento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) como una reacción adversa en el 4,5% 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 $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ en pacientes que tenían la TSH en $< 5 \mu\text{U/ml}$ antes del tratamiento.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (ver sección 4.4)

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

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales de grado 3/4 en el 1,1% de pacientes que recibieron axitinib. El acontecimiento embólico y trombótico arterial más frecuente fue el ataque isquémico transitorio (0,8%). Se notificó un accidente cerebrovascular mortal en un paciente (0,3%) que recibió axitinib. En los estudios en monoterapia con axitinib (N=699), se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 1,0% de los pacientes que recibieron axitinib.

Policitemia (véase Elevación de la hemoglobina o del hematocrito en la sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia como una reacción adversa en el 0,3% 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.

Hemorragia (ver sección 4.4)

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 10,6% de los pacientes que recibieron axitinib. Las reacciones adversas hemorrágicas más frecuentes en pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (5,3%), hematuria (1,4%), hemorragia rectal (1,1%) y sangrado gingival (1,1%). Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado ≥ 3 en el 0,8% de los pacientes que recibieron axitinib (incluyendo hemorragia cerebral, hemorragia gástrica y hemorragia gastrointestinal inferior). Se notificó hemorragia mortal en un paciente (0,3%) que recibía axitinib (hemorragia gástrica). En los estudios en monoterapia con axitinib (N=699), se notificó hemoptisis como una reacción adversa en el 1,6% de pacientes, incluyendo un caso (0,1%) de un acontecimiento de grado ≥ 3 .

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas (ver sección 4.4)

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó perforación gastrointestinal en un paciente (0,3%, incidencia para todas las causalidades) recibiendo axitinib. En los estudios en monoterapia con axitinib (N=699), se notificaron fistulas en el 0,7% de los pacientes (incidencia para todas las causalidades) y se notificó perforación gastrointestinal mortal en un paciente (0,1%).

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: LO1XE17

Mecanismo de acción

Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosin 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

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de axitinib en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en fase 3. 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 (PFS: *Progression free survival*), fue evaluada utilizando una revisión central independiente y ciega. Las variables de eficacia secundaria incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR: *Objective response rate*) y supervivencia global (OS: *Overall survival*).

De los pacientes reclutados en este estudio, 389 pacientes (53,8%) recibieron un tratamiento previo basado en sunitinib, 251 pacientes (34,7%) recibieron un tratamiento previo basado en citoquinas (interleukina-2 o interferón-alfa), 59 pacientes (8,2%) recibieron un tratamiento previo basado en bevacizumab, y 24 pacientes (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 y tratados previamente con citoquinas) hubo una ventaja estadísticamente significativa de axitinib sobre sorafenib en cuanto al criterio de eficacia primario de PFS (véase la Tabla 2 y Figuras 1, 2 y 3). 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 temsirolimus o tratados previamente con bevacizumab). No hubo diferencias estadísticamente significativas en OS 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, PFS ^{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 OS ^d en meses (95% IC)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{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, PFS ^{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 OS ^d en meses (95% IC)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{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, PFS ^{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 OS ^d en meses (95% IC)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{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; ORR: Tasa de respuesta objetiva; OS: supervivencia global; PFS: 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 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 ORR. 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

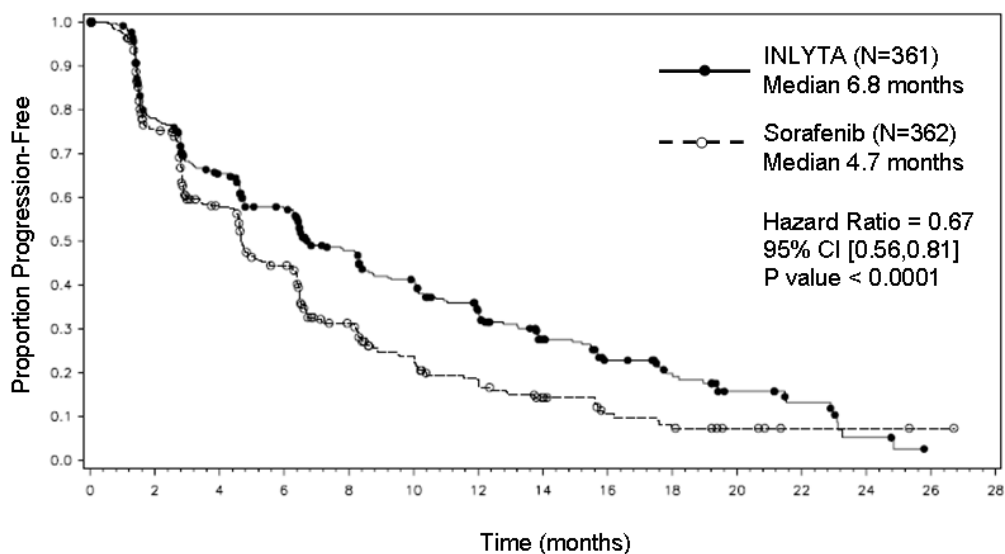


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con sunitinib

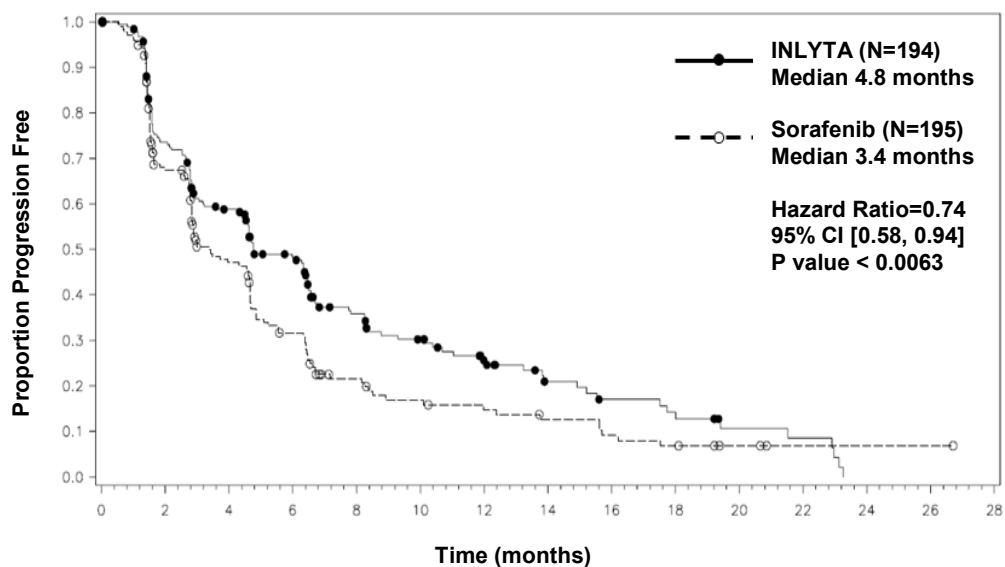
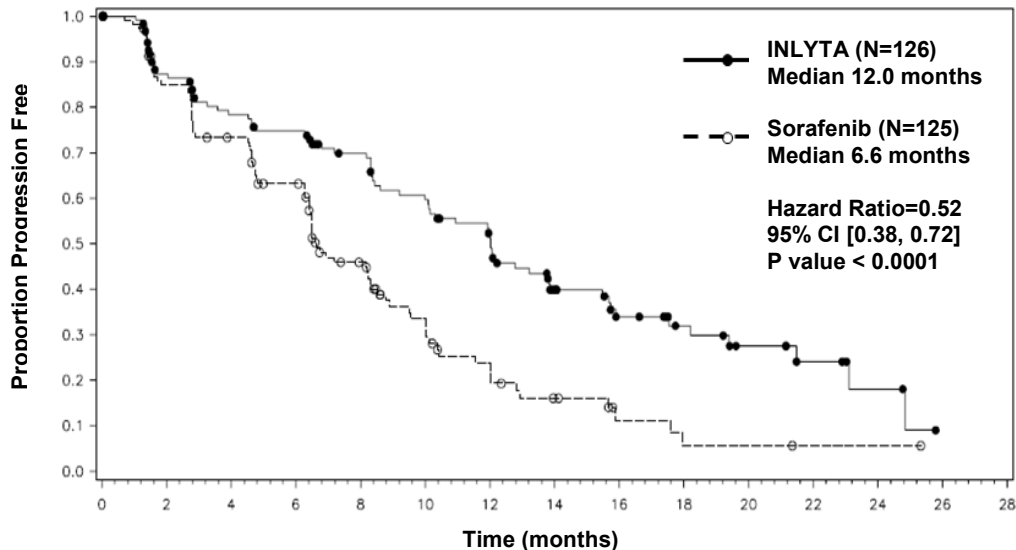


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de acuerdo a una evaluación independiente del subgrupo tratado previamente con citoquinas



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con axitinib en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento del carcinoma de riñón y de la pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma renal medular y tumor rabdoide del riñón) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción y distribución

Las concentraciones máximas de axitinib en plasma se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas siguientes a la administración oral de axitinib, con una mediana de T_{max} 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 sección 4.2).

La media de C_{max} y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de axitinib. La unión *in vitro* de axitinib a proteínas plasmáticas humanas es > 99% con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido α_1 - glicoproteico. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida en pacientes con 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.

Biotransformación y eliminación

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada, sexo y raza

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

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

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

Comparado con pacientes con función hepática normal, la exposición sistémica tras una dosis única de axitinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y superior (aproximadamente 2 veces) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe usarse en esta población (ver sección 4.2 para recomendaciones de ajuste de dosis).

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.

5.3 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 [NOAEL, *No Observed Adverse Effect Levels* (nivel de dosis en el que no aparecen efectos adversos)] aproximadamente equivalente o por debajo del nivel de exposición esperada en humanos a la dosis de inicio recomendada en clínica (según niveles de AUC).

Carcinogenicidad

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

Genotoxicidad

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

Toxicidad reproductiva

Los hallazgos relacionados con axitinib en los testículos y epidídimo incluyen disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, descenso en el número de células germinales, hipospermia o forma anormal del espermatozoide, y reducción en el número y densidad del espermatozoide. 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 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Lactosa monohidrato
Triacetina (E1518)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster aluminio/aluminio. Cada envase contiene 28 ó 56 comprimidos.

Frasco de HDPE con desecante de gel de sílice y un cierre de polipropileno conteniendo 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
D-79090 Freiburg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE 1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inlyta 1 mg comprimidos recubiertos con película
axitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de axitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos
56 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIAS ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000 28 comprimidos
EU/0/00/000/000 56 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inlyta 1 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO DE 1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inlyta 1 mg comprimidos recubiertos con película
axitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de axitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIAS ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inlyta 1 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER DE 1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inlyta 1 mg comprimidos recubiertos con película
axitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inlyta 5 mg comprimidos recubiertos con película
axitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de axitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos
56 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIAS ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000 28 comprimidos
EU/0/00/000/000 56 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inlyta 5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO DE 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inlyta 5 mg comprimidos recubiertos con película
axitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de axitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIAS ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inlyta 5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER DE 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inlyta 5 mg comprimidos recubiertos con película
axitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Inlyta 1 mg comprimidos recubiertos con película Inlyta 5 mg comprimidos recubiertos con película axitinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Inlyta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Inlyta
3. Cómo tomar Inlyta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Inlyta
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Inlyta y para qué se utiliza

Inlyta es un medicamento que contiene el principio activo axitinib. Axitinib reduce el suministro de sangre al tumor y reduce el crecimiento del cáncer.

Inlyta 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 tomar Inlyta

No tome Inlyta:

Si es alérgico a axitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de tomar Inlyta:

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

Inlyta puede aumentar la tensión arterial. Es importante que controle su tensión arterial antes de empezar a tomar este medicamento, 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 Inlyta, y durante el tratamiento con este medicamento.

- **Si tiene problemas en la glándula tiroides.**
Inlyta puede causar problemas en la glándula tiroides. Contacte con su médico 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. Antes del tratamiento con Inlyta 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 ha tenido algún problema reciente de coágulos sanguíneos 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 mientras se encuentra en tratamiento con este medicamento.
- **Si tiene problemas de sangrado.**
Inlyta puede aumentar la posibilidad de sangrado. Consulte a su médico si tiene algún sangrado, escupe sangre o tiene esputos sanguinolentos 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 desaparece.**
Inlyta puede aumentar el riesgo de desarrollar una úlcera en el estómago o en el intestino o la formación de fístulas (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 se va a someter a una operación o si tiene una herida sin cicatrizar.**
Su médico debe interrumpir Inlyta al menos 24 horas antes de la operación, ya que puede afectar a 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 monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento con Inlyta.

Uso en niños y adolescentes

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

Toma de Inlyta con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden afectar a Inlyta, o bien ser afectados por él. Por favor, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si ha tomado recientemente, está tomando 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 interaccionen con Inlyta.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Inlyta:

- 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 Inlyta:

- rifampicina, rifabutina o rifapentina, utilizados para el tratamiento de la tuberculosis (TB);
- dexametasona, un medicamento esteroideo 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.

Estos medicamentos **se deben evitar** durante el tratamiento con Inlyta. 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 Inlyta o cambiar a otro medicamento.

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

Toma de Inlyta con alimentos y bebidas

Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

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

Embarazo y lactancia

- Inlyta 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 Inlyta y hasta 1 semana después de la última dosis de este medicamento, utilice un método anticonceptivo fiable para evitar el embarazo.
- No dé el pecho durante el tratamiento con Inlyta. Si está dando el pecho, su médico le indicará si ha de interrumpir la lactancia o bien interrumpir el tratamiento con Inlyta.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Inlyta contiene lactosa (azúcar de la leche)

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

3. Cómo tomar Inlyta

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

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

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

Si toma más Inlyta del que debe

Si de forma accidental toma más comprimidos o una dosis más alta de la que necesita, contacte de inmediato con su médico para pedir consejo. Si es posible, muestre a su médico el envase o este prospecto. Usted puede necesitar atención médica.

Si olvidó tomar Inlyta

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

Si interrumpe el tratamiento con Inlyta

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, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Debe contactar inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves (ver también la sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Inlyta”):

- **Coágulos sanguíneos 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.
- **Sangrado.** Consulte a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas o problemas de sangrado grave durante el tratamiento con Inlyta: heces de color negro como alquitrán, escupe sangre o tiene esputos 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.

- **Aumento grave de la tensión arterial (crisis hipertensiva).** Consulte a su médico si tiene una 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 síntomas tales como dolor de cabeza, confusión, convulsiones (ataques epilépticos) o cambios en la visión con o sin tensión arterial alta.

Otros efectos adversos con Inlyta pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- Tensión arterial alta o aumentos de la tensión arterial.
- Diarrea, náuseas o vómitos, irritación de la boca, lengua o garganta, estreñimiento.
- Falta de energía, sensación de debilidad o cansancio.
- Baja actividad de la glándula tiroides (puede verse en las analíticas sanguíneas).
- 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.
- Pérdida de apetito.
- Proteínas en orina (puede verse en las analíticas de orina).
- Pérdida de peso.
- Dolor de cabeza, alteración del gusto o pérdida del gusto.
- Ronquera.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Deshidratación (pérdida de los fluidos del cuerpo).
- Fallo renal.
- Dolor de estómago, indigestión, flatulencia (ventosidades), hemorroides, sangrado en las encías, sangrado en el recto.
- Falta de aliento, tos, dolor de garganta o irritación de nariz y garganta.
- Dolor muscular, dolor en las articulaciones, dolor en las manos o en los pies.
- Mareo.
- Sangrado por la nariz.
- Picor 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 las analíticas sanguíneas).
- Disminución del recuento de plaquetas sanguíneas (células que ayudan en la coagulación de la sangre) (puede verse en las analíticas sanguíneas).
- Presencia de glóbulos rojos en la orina (puede verse en las analíticas de orina).
- Cambios en los niveles de diferentes sustancias/enzimas en la sangre (puede verse en las analíticas sanguíneas).

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

- Aumento de la actividad de la glándula tiroides (puede verse en las analíticas sanguíneas).
- Fístula (tubo anormal como si fuera un conducto desde una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel).
- Reducción del recuento de glóbulos blancos (puede verse en las analíticas sanguíneas).
- Aumento en el recuento de glóbulos rojos (puede verse en las analíticas sanguíneas).

5. Conservación de Inlyta

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster o en el frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si está dañado o tiene signos de haber sido manipulado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Inlyta

- El principio activo es axitinib. Los comprimidos de Inlyta están disponibles en diferentes concentraciones.
Inlyta 1 mg: cada comprimido contiene 1 mg de axitinib.
Inlyta 5 mg: cada comprimido contiene 5 mg de axitinib.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Inlyta 1 mg comprimidos recubiertos con película son ovales, de color rojo y grabados con “Pfizer” en una cara y “1 XNB” en la otra. Inlyta 1 mg está disponible en frascos de 180 comprimidos y en envases con blísteres de 28 y 56 comprimidos.

Inlyta 5 mg comprimidos recubiertos con película son triangulares, de color rojo y grabados con “Pfizer” en una cara y “5 XNB” en la otra. Inlyta 5 mg está disponible en frascos de 60 comprimidos y en envases con blísteres de 28 y 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/ België /Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España
Pfizer S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Geo. Pavlides & Araouzou Ltd.
Τηλ.: +357 22 818087

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp.z.o.o
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.