c Ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".
d Se notificaron casos mortales (Grado 5).
e Incluida la leucoencefalopatía.
f Incluida la insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disminución de la fracción de eyección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia ventricular derecha.
g Incluida la hipertensión acelerada, aumento de la tensión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva.
h Incluido el tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presencia de hematuria, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia por disfunción uterina, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hematocrito disminuido, hematoma, hematuria, hemoglobina disminuida, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de una arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, mayor propensión a los cardenales, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal baja, melenas, petequias, hemorragia faríngea, tiempo prolongado de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento disminuido de hematíes, hemorragia renal, hemorragia de la esclerótica, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia en astilla, hemorragia subaracnoidea, hemorragia de la lengua, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.
i Incluido el síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión retinal venosa, trombosis retinal venosa, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa en extremidades.
j Incluido el infarto de miocardio agudo, embolia, infarto de miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.
k La perforación gastrointestinal y la fístula incluyen los siguientes términos preferentes: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, goteo de anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación de intestino grueso, fístula esofagobraquial y peritonitis.
l La proteinuria incluye los siguientes términos preferentes: proteínas en orina, presencia de proteína en orina y proteinuria.
m Incluida la insuficiencia renal aguda.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos de insuficiencia cardiaca

En estudios clínicos publicados, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, entre los que se incluyeron insuficiencia cardiaca (0,6%), insuficiencia cardiorrespiratoria (0,6%), disfunción del ventrículo izquierdo (0,3%) e insuficiencia ventricular derecha (0,3%). Se notificaron reacciones adversas de insuficiencia cardiaca de grado 4 en el 0,6% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó insuficiencia cardiaca mortal en el 0,6% de los pacientes que recibieron Axitinib.
En los estudios en monoterapia publicados con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca (entre los que se incluyeron insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha) en el 1,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca de grado 3/4 en el 1,0% de los pacientes que recibieron Axitinib y acontecimientos de insuficiencia cardiaca mortal en el 0,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Disfunción tiroidea

En un estudio publicado controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 20,9% de pacientes e hipertiroidismo en el 1,1% de pacientes. Se notificó el aumento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) como una reacción adversa en el 5,3% de pacientes que recibieron Axitinib.
Durante los controles analíticos rutinarios, se observó que en un 32,2% de los pacientes que recibieron Axitinib, la TSH aumentó a ≥ 10 µU/ml en pacientes que tenían la TSH en < 5 µU/ml antes del tratamiento.
En estudios clínicos publicados agrupados con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 24,6% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó hipertiroidismo en el 1,6% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos.

En un estudio publicado clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas en el 3,9% de pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo embolismo pulmonar (2,2%), trombosis/oclusión retinal venosa (0,6%) y trombosis venosa profunda (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas de grado 3/4 en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó embolismo pulmonar mortal en un paciente (0,3%) que recibió Axitinib.
En estudios clínicos publicados agrupados con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos en el 2,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 3 en el 0,9% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 4 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos mortales en el 0,1% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales

En un estudio publicado clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales en el 4,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo infarto de miocardio (1,4%), ataque isquémico transitorio (0,8%) y accidente cerebrovascular (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales de grado 3/4 en el 3,3% de pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó infarto de miocardio agudo mortal y un accidente cerebrovascular mortal en un paciente cada uno (0,3%). En estudios publicados en monoterapia con Axitinib, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 5,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.
En estudios clínicos publicados agrupados con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales en el 2,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 3 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 4 en el 1,3% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales mortales en el 0,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Policitemia (Elevación de la hemoglobina o del hematocrito)

En un estudio publico clínico controlado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,4% de los pacientes que recibieron Axitinib. Los controles analíticos rutinarios detectaron un aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 9,7% de los pacientes que recibieron Axitinib. Adicionalmente, se observó aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 13,6% de los que recibían Axitinib.
En estudios clínicos publicados con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,5% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Hemorragia

De acuerdo con bibliografía, en un estudio clínico controlado publicado con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR que excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, se notificaron reacciones adversas hemorrágicas en un 21,4% de los pacientes que recibieron Axitinib. Las reacciones adversas hemorrágicas en pacientes tratados con Axitinib incluyeron epistaxis (7,8%), hematuria (3,6%), hemoptisis (2,5%), hemorragia rectal (2,2%), sangrado gingival (1,1%), hemorragia gástrica (0,6%), hemorragia cerebral (0,3%) y hemorragia del tracto gastrointestinal inferior (0,3%). Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado >3 en el 3,1% de los pacientes que recibieron Axitinib (incluyendo hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior y hemoptisis). Se notificó hemorragia mortal en un paciente (0,3%) que recibía Axitinib (hemorragia gástrica). En los estudios declarados en monoterapia con Axitinib, se notificó hemoptisis en el 3,9% de pacientes; se notificó hemoptisis de grado > 3 en el 0,5% de los pacientes.
En estudios clínicos agrupados publicados con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 25,7% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 3 en el 3% de los pacientes. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 4 en el 1% de los pacientes y se notificaron hemorragias mortales en el 0,4% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

Se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo fístula anal (0,6%), fístula (0,3%) y perforación gastrointestinal (0,3%). En estudios publicados en monoterapia con Axitinib, se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,9% de los pacientes y se notificó perforación gastrointestinal mortal en un paciente (0,1%).

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Axitinib.
En un estudio clínico controlado publicado 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 publicado, 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.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C, en su envase original.

Presentación

1 mg: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.
5 mg: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

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

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha última revisión 09/01/2019

000000-R

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 58887.

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo P. Bruzzone.

GBT Grupo Biotoscana

GBT Grupo Biotoscana

Tixiren®

Axitinib 1 y 5 mg

VIA ORAL
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Axitinib de 1 mg contiene:

Axitinib	1,00 mg
Celulosa microcristalina	63,25 mg
Lactosa monohidrato	32,00 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg
Estearato de Magnesio	0,75 mg
Opadry HPII 85F28751	3,70 mg
Oxido de Hierro Rojo	0,30 mg

Cada comprimido recubierto de Axitinib de 5 mg contiene:

Axitinib	5,00 mg
Celulosa microcristalina	107,43 mg
Lactosa monohidrato	56,00 mg
Croscarmelosa sódica	5,25 mg
Estearato de Magnesio	1,32 mg
Opadry HPII 85F28751	6,00 mg
Oxido de Hierro Rojo	1,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la protein-quinasa, código ATC: L01XE17.

INDICACIONES

Axitinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) luego del fracaso de un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tras la administración oral de los comprimidos de Axitinib, la media Axitinib 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 $T_{máx}$ que abarca desde las 2,5 a las 4,1 horas. La administración de Axitinib con una comida moderada en grasas dio lugar a una exposición un 10% más baja comparada con el ayuno nocturno. Una comida rica en grasas y altamente calórica originó una exposición un 19% superior en comparación con el ayuno nocturno. Axitinib se puede administrar con o sin alimentos.
La media de $C_{máx}$ y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de Axitinib. La unión *in vitro* de Axitinib a proteínas plasmáticas humanas es >99% con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido α1- glicoproteíco. Con dosis de 5 mg dos veces al día con las comidas 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 depuración oral y volumen aparente de distribución fue de 38 l/h y 160 l, respectivamente.

Metabolismo

El Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado a través del CYP3A4/5 y, en menor medida, de CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1.
Después de la administración oral de una dosis radiactiva de 5 mg de Axitinib, se recuperó un 30-60% de la radioactividad en heces y un 23% en la orina. El principal componente identificado en las heces fue el Axitinib no modificado, que representó un 12% de la dosis. En orina, no se detectó Axitinib no modificado y la mayor parte de la radiactividad recuperada consistió en ácido carboxílico y metabolitos sulfóxidos. En plasma, el componente radiactivo predominante (50% de la radiactividad circulante) fue el metabolito N-glucurónido, mientras que el Axitinib no modificado y el metabolito sulfóxido representaron cada uno alrededor del 20% de la radiactividad circulante.
Los metabolitos sulfóxidos y N-glucurónidos muestran menos potencia *in vitro* aproximadamente de 400 a 8000 veces, respectivamente, frente a VEGFR-2 en comparación con Axitinib.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado mediante 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 $C_{máx}$ de una dosis única oral de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos. La administración conjunta de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib.

Inhibidores del CYP1A2 y 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 $C_{máx}$ al 71% de una dosis única de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos.
La administración conjunta de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib.

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

En estudios *in vitro* publicados se demostró que Axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1 a concentraciones plasmáticas terapéuticas.
En estudios *in vitro* publicados indican que Axitinib tiene potencial para inhibir el CYP1A2. Por lo tanto, la coadministración de Axitinib con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 (por ej. teofilina).
Dichos estudios *in vitro* también indican que Axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la coadministración de Axitinib con paclitaxel, un sustrato del CYP2C8, no incrementó las concentraciones plasmáticas del paclitaxel en los pacientes.
Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos indicaron que Axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5. Por lo tanto, no se espera que la coadministración de Axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5.

Estudios *in vitro* con P-glicoproteína

Los estudios *in vitro* indican que Axitinib es un inhibidor del transportador de flujo P-glucoproteína (P-gp) *in vitro*. Sin embargo, esta inhibición no es esperable a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

No se llevaron a cabo estudios de Axitinib en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada y raza

Los análisis farmacocinéticos tanto en pacientes con cáncer avanzado (incluyendo CCR avanzado) como en voluntarios sanos indican que no hay efectos clínicamente relevantes por edad, sexo, peso corporal, raza, función renal, genotipo UGT1A1 o genotipo CYP2C19.

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.

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.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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).

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Axitinib.
Axitinib no mostró respuesta mutagénica o clastogénica en pruebas de genotoxicidad *in vitro* convencionales. Se observó *in vitro* un aumento significativo de poliploidía 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.
En estudios toxicológicos de dosis repetidas, el deterioro del aparato reproductor masculino se observó en los testículos y el epidídimo (disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, disminución de la cantidad de células germinativas, hipospermia o espermatozoides con formas anormales, disminución en la densidad y el recuento de espermatozoides). 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. Los hallazgos del sistema reproductor femenino incluyen retraso de la maduración sexual, reducción o ausencia del cuerpo lúteo, disminución de los pesos uterinos y atrofia uterina a exposiciones equivalentes a aproximadamente a la exposición esperada en humanos. Se observó una reducción de 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.

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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con Axitinib debe ser llevado a cabo por un médico con experiencia en el uso de terapias antitumorales.

Posología recomendada
La dosis oral inicial recomendada de Axitinib 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. No se debe administrar una dosis adicional si el paciente vomita u omite una dosis. La siguiente dosis indicada se debe tomar en el horario habitual.

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

Lineamientos para la modificación de la dosis
El aumento o la reducción de la dosis se recomiendan en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales.
Durante el curso del tratamiento, pueden aumentar la dosis los pacientes que toleran Axitinib durante por lo menos dos semanas consecutivas sin reacciones adversas >grado 2 [según los Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés)] siempre que la tensión arterial sea < 150/90 mmHg o que no reciban medicación antihipertensiva. Cuando se recomienda un aumento de la dosis de 5 mg dos veces al día, la dosis de Axitinib puede aumentarse a 7 mg dos veces al día y posteriormente a 10 mg dos veces al día usando el mismo criterio.
Durante el curso del tratamiento, el abordaje de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporaria o una discontinuación permanente o una reducción de la dosis de Axitinib. Si se requiere una reducción de la dosis, se puede reducir a 3 mg dos veces al día o incluso 2 mg dos veces al día.
No se requiere ajuste de dosis en relación a la edad, raza, sexo o peso corporal del paciente.

Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5
La administración conjunta de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol). Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga o que tenga un potencial mínimo de inhibición del CYP3A4/5.
Aunque el ajuste de dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar concomitantemente un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda una disminución de la dosis de Axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debería reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente del tratamiento con Axitinib. Si se interrumpe la administración conjunta del inhibidor potente, luego de 3–5 vidas medias del inhibidor, debería considerarse la vuelta a la dosis de Axitinib utilizada de forma previa al inicio del inhibidor potente del CYP3A4/5.

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5
La administración conjunta de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.
Aunque el ajuste de dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inductores potentes del CYP3A4/5, si se debe administrar junto con 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. Si se interrumpe la administración conjunta del inductor potente, la dosis de Axitinib debe volver de inmediato a la utilizada antes del inicio del inductor potente del CYP3A4/5.

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES
El uso de Axitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Axitinib o a algún otro componente del comprimido.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Acontecimientos de insuficiencia cardiaca
En estudios clínicos publicados con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardiaca (como insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha).
Se deben monitorizar los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca de forma periódica a lo largo del tratamiento con Axitinib. El tratamiento de los acontecimientos de insuficiencia cardiaca puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib.

Efecto sobre el intervalo QTc:
El efecto de una dosis oral única de Axitinib (5 mg) sobre el intervalo QTc en ausencia y presencia de 400 mg de ketoconazol se evaluó en un estudio cruzado de dos vías, aleatorizado y simple ciego, del que participaron 35 sujetos sanos. No se detectaron cambios importantes en el intervalo QTc medio (es decir, >20 ms) respecto del placebo hasta 3 horas después de la dosis. No obstante, no pueden descartarse incrementos menores en el intervalo QTc medio (es decir, <10 ms).

Hipertensión y crisis hipertensiva
En estudios clínicos publicados con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipertensión arterial de manera muy frecuente.
En un estudio clínico controlado, la mediana del tiempo de inicio de la hipertensión (tensión arterial sistólica >150 mmHg o tensión arterial diastólica >100 mmHg) estuvo dentro del primer mes tras el comienzo del tratamiento con Axitinib, y los incrementos en la tensión arterial fueron observados a los 4 días de la administración de Axitinib.
Los niveles de tensión arterial deben estar controlados adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Axitinib. Los pacientes deben ser monitoreados en búsqueda de hipertensión y recibir tratamiento antihipertensivo estándar según se requiera. Si la hipertensión persiste, a pesar del tratamiento antihipertensivo, reducir la dosis de Axitinib. Si pese al tratamiento antihipertensivo y la reducción de la dosis, la hipertensión continúa siendo severa y persistente, se debe discontinuar la administración de Axitinib. Si se interrumpe el tratamiento con Axitinib, debe controlarse la aparición de hipotensión en los pacientes que reciben medicación antihipertensiva.
En caso de hipertensión arterial grave o persistente y síntomas que indiquen un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (ver a continuación), deberá considerarse realizar un diagnóstico por resonancia magnética cerebral (RM).

Eventos tromboembólicos arteriales
En estudios clínicos publicados con Axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y oclusión de las arterias retinianas).
Axitinib debe usarse con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de cualquiera de eventos tromboembólicos arteriales. Axitinib no se estudió en pacientes que presentaron un evento tromboembólico arterial dentro de los 12 meses anteriores al estudio.

Eventos tromboembólicos venosos
En estudios clínicos publicados con Axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y oclusión/trombosis retinal venosa).
Axitinib debe usarse con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de eventos tromboembólicos venosos. Axitinib no se estudió en pacientes que presentaron un evento tromboembólico venoso dentro de los 6 meses anteriores al estudio.

Elevación de la hemoglobina o del hematocrito
Durante el tratamiento con Axitinib puede haber un aumento en la hemoglobina o en el hematocrito, reflejo de un incremento en la masa de glóbulos rojos. Un incremento en la masa de glóbulos rojos puede incrementar el riesgo de 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 publicados con Axitinib, se notificaron acontecimientos hemorrágicos.
Axitinib no se estudió en pacientes con evidencia de metástasis cerebral no tratada o de hemorragia digestiva activa reciente y, por lo tanto, no debería administrarse a dichos pacientes. Si la hemorragia requiere intervención médica, la administración de Axitinib debe interrumpirse temporalmente.

Disfunción tiroidea
La función tiroidea debe controlarse antes de la iniciación y durante el transcurso del tratamiento con Axitinib. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo deben tratarse según la práctica médica estándar de conservación del estado eutiroideo.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas
En estudios clínicos publicados con Axitinib, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal y fístulas.
La aparición de síntomas de perforación gastrointestinal o fístulas debe controlarse periódicamente a lo largo del tratamiento con Axitinib.

Complicaciones en la cicatrización de heridas
No se llevaron a cabo estudios formales sobre el efecto de Axitinib en la cicatrización de las heridas. El tratamiento con Axitinib debe interrumpirse al menos 24 horas antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de retomar el tratamiento con Axitinib después de la cirugía debe basarse en los criterios clínicos de una cicatrización adecuada de la herida.

Síndrome de leucoencefalopatía (SLPR) posterior reversible
El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales o neurológicos. También puede presentarse hipertensión leve a severa. El diagnóstico de SLPR se confirma mediante una resonancia magnética. Debe discontinuarse la administración de Axitinib en pacientes que desarrollen SLPR. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Axitinib en pacientes que han experimentado SLPR con anterioridad.

Proteinuria
En estudios clínicos publicados con Axitinib, se notificó proteinuria, incluyendo de severidad Grado 3 y 4.
Se recomienda la monitorización de la proteinuria antes de comenzar y periódicamente durante todo el tratamiento con Axitinib. Para los pacientes que desarrollen proteinuria de moderada a grave, reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con Axitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con Axitinib si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Elevación de enzimas hepáticas
Las reacciones adversas relacionadas con el hígado que se notificaron con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmática. No se observaron aumentos simultáneos de ALT (>3 veces el límite superior normal [LSN]) y bilirrubina (>2 veces el LSN).
En un estudio clínico de búsqueda de dosis, 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 observó un aumento simultáneo de la ALT (12 veces el LSN) y de la bilirrubina (2,3 veces el LSN), considerados como hepatotoxicidad relacionada con el medicamento.
Se debe monitorizar la función hepática antes del inicio y, periódicamente, a lo largo del tratamiento con Axitinib.

Insuficiencia hepática
En estudios clínicos publicados con Axitinib, la exposición sistémica a Axitinib fue aproximadamente dos veces superior en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) comparada con sujetos con la función hepática normal. Se recomienda una reducción de dosis cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B).
Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no se debe utilizar en esta población.

Deterioro de la función hepática
La exposición sistémica a Axitinib fue superior en individuos con deterioro moderado de la función hepática (clase B de la escala Child-Pugh) en comparación con los individuos cuya función hepática era normal. Se recomienda disminuir la dosis de Axitinib en pacientes con deterioro moderado de la función hepática (clase B de la escala Child-Pugh). Axitinib no se estudió en pacientes con deterioro de la función hepática severo (clase C de la escala Child-Pugh).

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

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

PRECAUCIONES
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los datos *in vitro* publicados 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 $C_{máx}$ de una dosis única oral de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos. La administración conjunta de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib.
Inhibidores del CYP1A2 y 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 Axitinib 600 mg una vez al día durante 9 días, redujo la media del AUC al 79% y la $C_{máx}$ al 71% de una dosis única de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos.
La administración conjunta de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e Hypericum perforatum [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que administrar junto con un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib.

Estudios *in vitro* de la inhibición e inducción de CYP y UGT
En estudios *in vitro* publicados indican que Axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1 a concentraciones plasmáticas terapéuticas.
Los estudios *in vitro* indican que Axitinib tiene potencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la administración conjunta de Axitinib con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 (por ej. teofilina).
Dichos estudios *in vitro* también indican que Axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la administración conjunta de Axitinib con paclitaxel, un conocido sustrato del CYP2C8, no produjo un aumento en las concentraciones plasmáticas de paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado, lo que indica una ausencia de inhibición clínica del CYP2C8.
Los estudios *in vitro* publicados en hepatocitos humanos también indican que Axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5. Por tanto, no se espera que la administración conjunta de Axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de Axitinib los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5 administrados conjuntamente.

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

EMBARAZO, LACTANCIA y FERTILIDAD
Embarazo
No hay datos relativos al uso de Axitinib en mujeres embarazadas. Considerando las propiedades farmacológicas de Axitinib, éste podría causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones. No debe utilizarse Axitinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este medicamento.
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 semana tras finalizar el tratamiento.
Lactancia
Se desconoce si Axitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Axitinib no debe utilizarse durante la lactancia.

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

REACCIONES ADVERSAS – RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD
Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (≥20%) en el tratamiento con Axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, apetito disminuido, náuseas, peso disminuido, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

Listado tabulado de las reacciones adversas
Las reacciones adversas se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos, frecuencia y gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La actual base de datos de seguridad de Axitinib es demasiado pequeña para detectar reacciones adversas raras y muy raras.
Las categorías se han asignado de acuerdo a las frecuencias absolutas de los datos de estudios clínicos publicados. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas de una misma frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en estudios publicados de CCR en pacientes que recibieron Axitinib

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas[a]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia
		Trombocitopenia
		Policitemia[c]
	Poco frecuentes	Neutropenia
		Leucopenia
Trastornos endócrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo[c]
	Frecuentes	Hipertiroidismo[c]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación
		Hiperpotasemia
		Hipercalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
		Disgeusia
	Frecuentes	Mareos
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible[e]
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Acontecimientos de insuficiencia cardíaca[c,d,f]
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión[g]
		Hemorragia[c,d,h]
	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos[c,d,i]
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales[c,d,j]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea[d]
		Tos
		Disfonía
	Frecuentes	Dolor bucofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
		Vómitos
		Náuseas
		Dolor abdominal
		Estreñimiento
		Estomatitis
		Dispepsia
	Frecuentes	Dolor en el abdomen superior
		Flatulencia
		Hemorroides
		Glosodinia
		Perforación gastrointestinal y fístula[c,k]
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)
		Erupción
		Sequedad en la piel
	Frecuentes	Prurito
		Eritema
		Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgias
		Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria[l]
		Fallo renal[m]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
		Astenia[d]
		Inflamación de las mucosas
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso
	Frecuentes	Aumento de la lipasa
		Aumento de la alanina aminotrasnferasa
		Aumento de la amilasa
		Aumento de la aspartato aminotrasferasas
		Aumento de la fosfatasa alcalina
		Aumento de la creatinina
		Aumento de la hormona estimulante de tiroides

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