

IXAFNIB AXITINIB 1 mg y 5 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de IXAFNIB 1 mg contiene:

Axitinib	1,00 mg
Lactosa monohidrato	71,25 mg
Celulosa microcristalina	23,75 mg
Crocarmelosa sódica	3,00 mg
Esterato de magnesio	1,00 mg
Alcohol polivinílico	1,20 mg
Colorante dióxido de titanio (CI 77891)	0,63 mg
Poliétilenglicol 4000	0,61 mg
Talco	0,44 mg
Colorante Amarillo tartrazina laca aluminica (CI 19140:1)	0,06 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,06 mg

Cada comprimido de IXAFNIB 5 mg contiene:

Axitinib	5,00 mg
Lactosa monohidrato	356,25 mg
Celulosa microcristalina	118,75 mg
Crocarmelosa sódica	15,00 mg
Esterato de magnesio	5,00 mg
Alcohol polivinílico	6,00 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI 77891)	3,75 mg
Poliétilenglicol 4000	3,05 mg
Talco	2,20 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa. Código ATC: L01EK01.

INDICACIONES

IXAFNIB 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 QTc.

Eficacia clínica y seguridad

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 sistemática 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 primaria de PFS (Ver Tabla 1). 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 1. 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 ^{e,f} % (95% IC)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^g (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 ^{e,f} % (95% IC)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^g (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 (4,8; 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 ^{e,f} % (95% IC)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^g (1,43; 3,99)	0,0002 ^g

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 los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

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

^d Fecha de corte: 01 Noviembre 2011.

^e Fecha de corte: 31 Agosto 2010.

^f Índice de Riesgo relativo (axitinib/sorafenib). Un índice de riesgo >1 indica una probabilidad más alta de respuesta en el brazo de axitinib que 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.

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

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 a la mañana a los 2 a los 3 días tras la dosis inicial. 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.

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 α1-glicoproteíco. 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 mg/l y 265 ng·h/ml respectivamente. La media geométrica de claramiento 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 CYP3A4/5 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 sulfóxido 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.

Populaciones especiales

Pacientes de edad avanzada, sexo y raza

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

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.

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 claramiento de creatinina < 60 ml/min. Análisis farmacocinéticos han mostrado que el claramiento de axitinib no se modifica en pacientes con insuficiencia renal, no siendo necesario un ajuste en la dosis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis 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 manejararse con medicación concomitante o ajuste de dosis.

Si el paciente vomita o 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. 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 dos

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

Los estudios *in vitro* indican que axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1 a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los estudios *in vitro* indican que axitinib tiene potencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la administración conjunta de axitinib con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 (por ej. teofilina).

Los estudios *in vitro* también indican que axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la administración conjunta de axitinib con paclitaxel, un conocido sustrato del CYP2C8, no produce 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 administración conjunta de axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5 administrados conjuntamente.

Estudios *in vitro* con P-glicoproteína

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

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

Lactancia

Se desconoce si axitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Axitinib no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de axitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos tales como mareos y/o fatiga durante el tratamiento con axitinib.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los siguientes riesgos, incluyendo las acciones adecuadas que se deben emprender, se contemplan con mayor detalle en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo: acontecimientos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, alteración tiroidea, acontecimientos tromboembólicos arteriales, acontecimientos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o del hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fistulas, complicaciones en la cicatrización de heridas, PRES, proteinuria y enzimas hepáticas aumentadas.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 20\%$) en el tratamiento con axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, apetito disminuido, náuseas, peso disminuido, disofonia, síndrome de eritrodesísesta palmpoplantar (síndrome mano-pie), hemorragia, hipotiroïdismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas notificadas en un conjunto de datos agrupados de 672 pacientes a los que se administró axitinib en estudios para el tratamiento de pacientes con CCR. También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios.

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

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

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en estudios CCR en pacientes que recibieron axitinib (N = 672)

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

	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos ^{g,h}	2,8	0,9	1,2
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales ^{g,h}	2,8	1,2	1,3
	No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales ^g	-	-	-
	Muy frecuentes	Dolor bucofaríngeo ^g	17,1	3,6	0,6
		Tos	20,4	0,6	0
	Frecuentes	Dolor bucofaríngeo ^g	32,7	0	0,1
	Muy frecuentes	Diarrea	55,4	10,1	0,1
		Vómitos	23,7	2,7	0,1
	Frecuentes	Náuseas	33,0	2,2	0,1
		Dolor abdominal	14,7	2,5	0,3
		Estreñimiento	20,2	1,0	0
	Frecuentes	Estomatitis	15,5	1,8	0
		Dispepsia	11,2	0,1	0
	Frecuentes	Dolor en el abdomen superior	9,4	0,9	0
		Flatulencia	4,5	0	0
		Hemorroides	3,3	0	0
		Glosodinia	2,8	0	0
		Perforación gastrointestinal y fistula ^{g,h}	1,9	0,9	0,3
	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
		Colestasis ^g	1,0	0,6	0,1
	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodesísesta palmpoplantar (síndrome mano-pie)	32,1	7,6	0
		Eruption	14,3	0,1	0
		Sequedad en la piel	10,1	0,1	0
	Muy frecuentes	Purito	6,0	0	0
		Eritema	3,7	0	0
		Alopecia	5,7	0	0
	Muy frecuentes	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Dolor en las extremidades	14,1	1,0	0,3
	Frecuentes	Mialgia	8,2	0,6	0,1
	Muy frecuentes	Proteinuria ^g	21,1	4,8	0,1
		Fallo renal ^g	1,6	0,9	0,1
	Muy frecuentes	Fatiga	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^g	13,8	2,8	0,3
		Inflamación de las mucosas	13,7	1,0	0
	Muy frecuentes	Disminución en el peso	32,7	4,9	0
	Frecuentes	Aumento de la lipasa	3,7	0,7	0,7
		Aumento de la alanina aminotransferasa	6,5	1,2	0
		Aumento de la amilasa	3,4	0,6	0,4
		Aumento de la aspartato aminotransferasa	6,1	1,0	0
		Aumento de la fosfatasa alcalina	4,8	0,3	0
		Aumento de la creatinina	5,7	0,4	0
		Aumento de la hormona estimulante de tiroides	7,9	0	0

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

^b Términos utilizados en el National Cancer Institute para reacciones adversas, versión 3.0

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

^d Se notificaron casos mortales (Grado 5).

^e Incluye la leucocitopenia.

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

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

^h Incluye la trombocitopenia del tipo de eritroblastopenia aguda, hemorragia aguda, hemorragia arterial, presión arterial, hemorragia, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, confusión, diarrea hemorrágica, hemorragia por disfunción uterina, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hematoctiso disminuido, hematoxisa, hemorragia, hemorragia disminuida, hemoptisis, hemorragia, hemorragia, hemostasia, hemorragia en la piel, hemorragia subaracnoidal, hemorragia de la lengua, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.

ⁱ Incluye el síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis venosa pélica, embolia pulmonar, occlusión retinal venosa, trombosis retinal venosa, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa en extremidades.

^j La perforación gastrointestinal y la fistula incluyen los siguientes términos preferentes: absceso abdominal, absceso anal, fistula anal, fistula, goteo de anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación de intestino grueso, fistula escrotopuborrectal y peritonitis.

^k La proteinuria incluye los siguientes términos preferentes: proteinas en orina, presencia de proteinas en orina y proteinuria.

^l Colecistitis incluye colecistitis aguda, colecistitis, colecistitis infecciosa.

^m Incluye la insuficiencia renal aguda.

ⁿ La proteinuria incluye los siguientes términos preferentes: proteinas en orina, presencia de proteinas en orina y proteinuria.

^o Colestasis incluye colestasis aguda, colestasis, colestasis infecciosa.

^p Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos de insuficiencia cardíaca

En un estudio controlado con axitinib (N = 359) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca en el 1,7%