

## AXITINIB VARIFARMA

### AXITINIB 1 mg / 5 mg

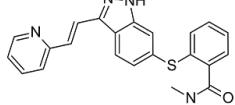
#### Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

#### DESCRIPCIÓN

Axitinib es un inhibidor de quinasa. El nombre químico de Axitinib es N-Metil-2-[3-(E)-2-piridin-2-il-vinil]-1H-indazol-6-ilsulfanilbenzamida. La fórmula molecular es C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> y el peso molecular es de 386,47 daltons. La estructura química está representada por la siguiente figura:



Axitinib es un polvo de color blanco a amarillo pálido, con un pKa de 4,8. La solubilidad de Axitinib en medios acuosos con un pH que oscila entre 1,1 y 7,8 está por encima de los 0,2 µg/mL. El coeficiente de partición (n-octanol/agua) es de 3,5.

Axitinib se suministra como comprimidos recubiertos de color amarillo o blanco que contienen 1 mg o 5 mg de Axitinib como principio activo, junto con lactosa monohidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. La cubierta amarilla contiene alcohol polivinílico, colorante dióxido de titanio (CI 77891), polietilenílico 4000, talco, colorante amarillo tartrazina laca aluminica (CI 19140:1), óxido de hierro amarillo (CI 77492). La cubierta blanca contiene alcohol polivinílico, colorante dióxido de titanio (CI 77891), polietilenílico 4000 y talco.

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de AXITINIB 1 mg VARIFARMA contiene:

Axitinib	1,00 mg
Lactosa monohidrato	71,25 mg
Celulosa microcristalina	23,75 mg
Croscarmelosa 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 AXITINIB 5 mg VARIFARMA contiene:

Axitinib	5,00 mg
Lactosa monohidrato	356,25 mg
Celulosa microcristalina	118,75 mg
Croscarmelosa 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 tirosinquinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

Código ATC: L01EK01

#### INDICACIONES

Axitinib 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 medida por VEGF. Axitinib inhibe *in vivo* la fosforilación del VEGFR-2 en la vasculatura del tumor de xenoinjertos que expresaban la diana y produce retraso en el crecimiento tumoral, regresión e inhibición de metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.

###### Efecto sobre el intervalo QTc

En un estudio publicado 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 publicados indicaron que la exposición plasmática de Axitinib, de hasta el doble de los niveles terapéuticos esperados tras una dosis de 5 mg, no dio lugar a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT.

###### Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Axitinib en un estudio publicado 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: *Objetivo response rate*) y supervivencia global (OS: *Overall survival*).

De los pacientes reclutados en este estudio publicado, 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. 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.

###### Populación pediátrica

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

#### 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.

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  $\alpha$ -1-glicoproteína. Con dosis de 5 mg dos veces al día administrada 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 CYP3A4/5 y 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 sulfóxidos 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.

#### Populación 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 publicados 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.

#### 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* (niveles 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

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 polimórficos 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 malformación 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.

##### 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 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.

##### Ajuste 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 los 30 días siguientes, pueden aumentar la dosis de 7 mg dos veces al día, a menos que la presión 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 puede reducirse a 3 mg dos veces al día o incluso a 2 mg dos veces al día.

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

##### Uso concomitante de Inhibidores potentes del CYP3A4/5

La administración conjunta de Axitinib

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  $\geq 65$  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.

#### Excipientes

##### Lactosa

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

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recuperado; esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### PRECAUCIONES

##### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los datos *in vitro* indican que Axitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4/5, en menor medida, por CYP1A2, el 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 administración conjunta de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Eritromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir y Teltramicina) 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  $C_{max}$  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 y *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 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 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 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.

#### EFFECTOS 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 puedan 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 USO": 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, disforia, síndrome de eritrodesísestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), hemorragia,

hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

#### Listado tabulado de las reacciones adversas

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

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 publicados de estudios clínicos agrupados. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas de una misma frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas*	Todos los grados <sup>a</sup> %	Grado 3 <sup>b</sup> %	Grado 4 <sup>b</sup> %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia	6.3	1.2	0.4
		Trombocitopenia	1.6	0.1	0
		Policitemia	1.5	0.1	0
	Poco frecuentes	Neutropenia	0.3	0.1	0
		Leucopenia	0.4	0	0
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo <sup>c</sup>	24.6	0.3	0
	Frecuentes	Hipertiroidismo <sup>c</sup>	1.6	0.1	0.1
	Frecuentes	Disminución del apetito	39.0	3.6	0.3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6.7	3.1	0.3
		Hiperpotasemia	2.7	1.2	0.1
		Hipercalemia	2.2	0.1	0.3
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16.2	0.7	0
		Disgeusia	11.5	0	0
	Frecuentes	Mareos	9.1	0.6	0
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía encefalopatía posterior reversible <sup>c</sup>	0.3	0.1	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	3.1	0	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Acontecimientos de insuficiencia cardíaca <sup>c,d</sup>	1.8	0.3	0.7
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión <sup>c</sup>	51.2	22.0	1.0
		Hemorragia <sup>c,d</sup>	25.7	3.0	0.6
	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos <sup>c,d</sup>	2.8	0.9	1.2
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales <sup>c,d</sup>	2.8	1.2	1.3
	No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales <sup>c,d</sup>	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea <sup>c</sup>	17.1	3.6	0.6
		Tos	20.4	0.6	0
		Disfonia	32.7	0	0.1
	Frecuentes	Dolor bucofaríngeo	74	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	55.4	10.1	0.1
		Vómitos	23.7	2.7	0.1
		Náuseas	33.0	2.2	0.1
		Dolor abdominal	14.7	2.5	0.3
		Estreñimiento	20.2	1.0	0
		Estomatitis	15.5	1.8	0
		Dispepsia	11.2	0.1	0
	Frecuentes	Dolor en el abdomen superior	9.4	0.9	0
		Flatulencia	4.5	0	0
		Hemorroides	3.3	0	0
		Glosodinia	2.8	0	0
		Perforación gastrointestinal y fistula <sup>c,d</sup>	1.9	0.9	0.3
Trastornos hepátobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1.3	0.1	0.1
		Colestasis <sup>c</sup>	1.0	0.6	0.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodesísestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)	32.1	7.6	0
		Erupción	14.3	0.1	0
		Seguedad en la piel	10.1	0.1	0
	Frecuentes	Purito	6.0	0	0
		Eritema	3.7	0	0
		Alopicia	5.7	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	17.7	1.9	0.3
		Dolor en las extremidades	14.1	1.0	0.3
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria <sup>c</sup>	21.1	4.8	0.1
		Fallo renal <sup>c</sup>	1.6	0.9	0.1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	45.1	10.6	0.3
		Astenia <sup>c</sup>	13.8	2.8	0.3
		Inflamación de las mucosas	13.7	1.0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso	32.7	4.9	0
		Aumento de la lipasa	3.7	0.7	0.7
		Aumento de la alanina aminotransferasa	6.5	1.2	0
		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

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

<sup>a</sup>Terminología común del National Cancer Institute para reacciones adversas, versión 3.0.

<sup>b</sup>Ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

<sup>c</sup>Se notificaron casos mortales (Grado 5).